

MALVINA NAGHIU
DAN CRISTIAN CARP

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLILOR REUMATISMALE



EDITURA MEDICALĂ

MALVINA NAGHIU

Doctor în științe medicale
Centrul Metodologic de Reumatologie

DAN CRISTIAN CARP

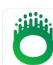
Spitalul Militar al
Ministerului de Interne

CUM TRATĂM • CUM TRATĂM • CUM TRATĂM

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLILOR REUMATISMALE



EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI – 1988



CUPRINS

PREFAȚA

Cu toate că în practica medicală bolile reumatismale ocupă un loc deosebit de important, cu toate că incapacitatea de muncă generată de aceste boli are un cost economic foarte ridicat, cu toate că în aceste boli aria interpretărilor și demersurilor terapeutice empirice sau semiempirice este foarte întinsă, lucrări cu caracter de sinteză apar nemeritat de rar. Este primul motiv pentru care volumul „Tratamentul medicamentos al bolilor reumatismale" al dr. Malvina Naghiu și dr. Dan Cristian Carp răspunde unei obiective necesități.

În afirmațiile precedente ne referim la o penurie relativă a lucrărilor mai ample de reumatologie în raport cu cele care aparțin altor specialități ale medicinii interne. Dacă afirmația noastră este corectă, se cuvine să punem cauzei sau cauzelor semnul întrebării.

Este mai accelerată dinamica dezvoltării în alte specialități decît în reumatologie? Se află prin specificul ei această specialitate mai departe decît altele de marile contribuții ale revoluției tehnico-științifice? Lucrarea pe care o avem în față ne ajută să răspundem negativ. În reumatologie se petrec evenimente majore, atît în clarificarea patogeniei, cît și în diversificarea terapeutică; apar, de asemenea, noi categorii nosologice, bazate pe tehnicile moderne de aprofundare a substraturilor.

Este adevărat că în ultimul timp, unele specialități ale medicinii interne au beneficiat de spectaculare mijloace de investigație; fibrele optice ale endoscoapelor, cîteva generații de ecografe, tomodensitometre, videocardiologia, rezonanță magnetică nucleară și altele care în ansamblu ilustrează uneori mirific macrostructuri inaccesibile pînă acum investigației clinice; în general, afluența diferitelor imagerii care impresionează, au adus prea puțin reumatologiei. Dar, după cum se argumentează în lucrarea dr. Malvina Naghiu și dr. D. C. Carp, acestea nu pun reumatologia pe un picior de inferioritate.

Studiul bolilor reumatice a progresat imens în ultimele 4 decenii, dar mijloacele de exprimare ale acestor progrese sînt mai puțin fotogenice. Patologia țesutului conjunctiv este abordată la nivelul biologiei moleculare. În acest sens, vechiul concept de imunitate, semnificat de fagocitoză, vasodilatație și diapedeză, se amplifică oglindind procese care stau la baza

fenomenelor esențiale ale vieții. Descoperirea lor a impulsionat pătrunderea imunologiei în cele mai multe ramuri ale medicinii.

Din parcurgerea volumului „Tratamentul medicamentos al bolilor reumatismale“, transpare preocuparea constantă de combatere a unor tendințe terapeutice reducționiste, pe fundalul necunoașterii etiologiei, după care durerea și inflamația ar putea fi tratate simptomatic.

În terapia bolilor reumatice, se desprind 2 perioade distincte: una care se oprește la mijlocul acestui secol, cînd durerea și inflamația erau combătute cu mijloace terapeutice descoperite empiric; sesizarea întîmplătoare a unei substanțe antalgice sau antiinflamatorii era verificată statistic; în această perioadă a apărut acidul salicilosalicilic, amidopirina, sărurile de aur și antimalaricele de sinteză. Concomitent cu descoperirea antiinflamatoarelor nesteroide (AINS) se pun în evidență mediatorii chimici ai inflamației. De la primul polipeptid, bradikinina, producătoare de inflamație, se studiază acțiunea derivaților acidului arahidonic, dintre care prostaglandinele sînt cele mai cunoscute.

O altă grupă de mediatori ai inflamației este formată de citokine; interleukina 1 și 2, produse de macrofage, limfokinele produse de limfocite, și leucotrienele produse de leucocite. Enzime ca fosfolipaza, detașează acidul arahidonic din membranele celulare, după care sub acțiunea ciclooxigenazei sînt produși ceilalți metaboliți cunoscuți ai acestui acid. Aceste constatări au creat posibilitatea de a stabili și măsura activitatea AINS.

O altă direcție de cercetare privește sistemul lizozomal. Fagocitoza se face prin lizozomi, iar celula fagocitantă se descompune, eliberînd în țesuturi enzimele lizozomale proteolitice. În grade diferite aspirina, corticoizii și indometacinul stabilizează membranele lizozomale. Un asemenea fenomen este poate tot atît de sugestiv ca și acțiunea blocanților canalelor lente de calciu în cazul aparatului circulator, sau a blocării prin benzimidazol a pompei de potasiu de la polul mucos al celulei gastrice.

O nouă dimensiune a progresului în reumatologie o constituie cercetarea antigenelor HLA, cu implicații deopotrivă în diagnostic și în tratament. Poliartrita reumatoidă (PR) aparține tipului DR4; prezența în plasmă a anticorpilor antinucleari se leagă de DR3; poliartrita juvenilă cu debut pauciarticular se leagă de DR5 și DR8, pe cînd cele poliarticulare cu DR4, iar cele cu spondilită cu B27. Se știe acum că DR3 arată intoleranța la săruri de aur și D-penicilamină, iar bolnavii cu B27 sînt cel mai sensibili la pirazolonice. Este adevărat că tipajul DR nu este destinat practicii clinice curente, necesitînd antiseruri rare și foarte costisitoare, dar studiile în curs, după cum reiese din exemplele arătate ne permit să desprindem indicații practice din corelarea cercetărilor, asupra HLA cu examenul clinic și testele biologice uzuale.

În perspectivă, se întrevede realizarea prin inginerie genetică a lipocortinei, a cărei sinteză celulară este stimulată de terapia cu corticoizi; ea împiedică fosfolipaza A_2 să elibereze acidul arahidonic.

Considerentele precedente au ca scop să fixeze, chiar și numai în treacăt, instantanee ale progresului accelerat care se produce în reumatologie. Acesta este prezentat în moduri diferite în volum.

În scopul cunoașterii și al unei bune folosiri a medicamentelor, ni se propun cîteva clasificări ale acestora ; însuși faptul că există mai multe, este un indiciu de dificultate. Să luăm, de pildă, AINS ; în terapeutică se află introduse cîteva zeci. Aceasta demonstrează marea lor căutare, dar totodată și dificultățile de apreciere. Firme farmaceutice gigantice, care nu s-au ocupat pînă acum de AINS, se aruncă în competiție. Concurența este aspră, eficacitatea lor inegală, sau cel puțin, individual, diferită. De aceea, practicianul trebuie înarmat cît mai bine. În această direcție, să aruncăm o privire asupra clasificărilor biochimice cele mai cunoscute. Ca o ilustrare a celor spuse mai înainte, se găsesc în aceste clasificări „criterii" care permit unui preparat să fie cuprins într-un grup sau în altul, pentru a fi avantajat. De pildă, un preparat este inclus într-o clasă cu reputație de bună tolerabilitate, sau se aruncă un altul într-un grup cu importante efecte secundare. Se observă, de asemenea, izolarea abuzivă a unui medicament într-o grupă aparte, pentru a se scoate la iveală „inovația terapeutică" și exemplele pot continua.

Autorii, după ce prezintă în introducere cîteva clasificări mai cunoscute sau mai noi, în cuprinsul lucrării se orientează judicios, tratînd separat analgeticele simple, legate de mecanismul general al durerii. AINS ocupă în mod justificat un volum mai mare în economia lucrării insistîndu-se în capitole separate asupra multiplelor fațete ale acestora ; mecanisme de acțiune, diversitatea și unitatea lor etc. Este judicioasă prezentarea dificultăților reale ale alegerii unuia sau altuia dintre preparate, precum și o considerare critică a limitelor și valorii medicamentelor mai vechi. Un loc aparte este destinat medicamentelor cu acțiune lentă, remisivă, asupra cărora planează adeziunea ca și controversele.

O trăsătură caracteristică a prezentării diferitelor capitole o constituie subtitlurile acestora. Concise, lapidare și adesea percutante ; de pildă, subtitlul capitolului „Medicația imunosupresoare și modulatoare" este „Primum nil nocere". Medicația artropatiilor microcristaline este destinată în exclusivitate gutei. Medicația condroprotectoare este prezentată nuanțat sub două aspecte : primul, dacă diferitele AINS menajează, distrug sau regenerează cartilajul în artroze, iar al doilea, referitor la evaluarea efectelor terapeutice ale preparatelor prezentate drept condroprotectoare. Avînd în vedere dificultatea estimării obiective a acțiunii acestor medicamente, se poate aprecia că subtitlul capitolului „balanța dintre distrugere și refacere" este bine ales. Ar mai putea fi o variantă : „balanța dintre distrugere și protecție", dacă termenul refacere este prea pretențios. O dezvoltare adecvată o cunoaște medicația metabolismului țesutului osos — sub titlul „fiziologia în slujba terapiei" subliniază intenția autorilor de a face o incursiune mai largă în acest domeniu insuficient abordat în literatura noastră de specialitate.

O prezentare echilibrată o are tratamentul local intraarticular, vizînd în principal corticoterapia și sinoviorteza.

Este de înțeles că „terapia transcutanată" dezbătută într-un simpozion la recentul congres european de reumatologie, nu este încă suficient structurată pentru a fi cuprinsă într-un volum care sintetizează date și principii validate de experiență.

Autorii volumului au dus la capăt o misiune dificilă. Dintre bolile reumatismale, numai două au o terapeutică medicamentoasă indiscutabil eficace ; reumatismul articular acut și guta. Celelalte au la îndemînă foarte numeroase preparate, a căror folosire implică informație, experiență și răspundere. Încă din introducere autorii ne pun în gardă asupra faptului că medicația antireumatică nu este lipsită de nocivități. În esență, nu există antireumatic fără contraindicații și efecte secundare. Decizia terapeutică este un act de chibzuință, de responsabilitate. Există riscuri ale folosirii lor, riscul abținerii și uneori, cel al folosirii unor mijloace fără riscuri, dar și fără eficacitate. AINS nu vindecă bolile reumatismale, dar sînt indispensabile în majoritatea lor. Volumul pe care îl avem în față ne oferă criterii de alegere, bazate pe o largă informație și pe o experiență personală îndelungată. Autorii își expun cu obiectivitate punctele de vedere, insensibili la accentele apologetice care propun un medicament sau altul. Prin bogăția informației lucrarea este un instrument de cercetare în specialitate. Prin cumpănirea responsabilă a meritelor și limitelor unui medicament sau altul, ea este un exemplu de probitate. Meritele ei principale constau în folosirea iscusită a grijei experienței personale, aplicată avalanșei informaționale și publicitare.

„Tratamentul medicamentos al bolilor reumatismale" este semnificativ pentru valoarea școlii românești de reumatologie, și totodată un suport pentru afirmarea și progresul ei.

Prof. dr., doc. G. GH. DIMITRIU

INTRODUCERE

PROBLEME ACTUALE ALE TRATAMENTULUI MEDICAL ÎN BOLILE REUMATISMALE

A. Impactul pe care afecțiunile reumatismale îl exercită asupra societății moderne este mult mai mare decît pare la prima vedere.

Este evident că nu sînt implicate problemele de mortalitate care sînt puse de bolile cardiovasculare sau de cele maligne, dar răsunetul socio-economic rămîne considerabil. Pentru ilustrarea acestui fapt sînt suficiente cîteva cifre statistice. Cel puțin 10% din consultațiile acordate în cabinetele de medicină generală sînt motivate de boli reumatismale (417) ; se apreciază de asemenea că circa 5% din populația mondială suferă de artroză, boală prin excelență dureroasă și invalidantă (386).

Această ultimă cifră sugerează ea singură costul economic direct pe care îl determină numai una din bolile reumatismale prin intermediul incapacității de muncă. La aceasta trebuie, evident, adăugat costul tratamentului administrat ; statisticile arată că acesta este departe de a fi neglijabil. Se estimează că în Republica Federală Germania, prescrierea de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) însumează 13% din totalul prescripțiilor medicale (460) ; în mod similar, în Danemarca, unde consumul de AINS s-a triplat în ultimul deceniu, cel puțin 2% din populație consumă măcar un tip de AINS. Dar toate acestea constituie numai partea vizibilă a icebergului.

Problemele terapiei antireumatismale devin din ce în ce mai numeroase și dificile, dacă se analizează implicațiile posibile ale tratamentelor recomandate. Nu este vorba numai despre dificultățile alegerii unui preparat corespunzător într-un caz dat, ci și de consecințele acestuia, imediate sau tardive. Considerăm că este utilă o scurtă incursiune în istoria dezvoltării preparatelor de tip AINS.

La sfîrșitul secolului trecut, farmacistul Hofmann descoperă aspirina în încercarea de a găsi un înlocuitor al salicilatului de sodiu, cu o

toleranță mai bună. Timp de aproape 50 de ani aceasta rămîne singurul remediu eficace existent. În 1946 are loc primul progres important în terapia antiinflamatoare, prin apariția fenilbutazonei, substanță sintetizată de Stenzl. Urmează în anii '60 introducerea indometacinului și a acidului mefenamic. O nouă eră în terapie este deschisă însă de descoperirea derivaților de acid propionic, care, alături de eficiență introduc un nou standard de tolerabilitate. În sfîrșit, în ultimii ani, progresul cel mai semnificativ este înregistrat de produșii din clasa oxicamilor, care sînt la fel de bine tolerați și eficienți ca derivații de acid propionic, dar au avantajul esențial al unei durate lungi de acțiune (460, 221).

Această evoluție, caracterizată prin apariția progresiv mai rapidă de noi și noi produse antiinflamatoare, nu s-a făcut însă lent și fără distorsiuni ; astfel, în ultimii ani a trebuit să fie retrase din uz, din cauza efectelor secundare inacceptabile, o serie intreagă de produse care păreau inițial promițătoare, sau fuseseră special concepute în sensul diminuării reacțiilor adverse.

Cităm (200, 223) : *benzoprofenul* (Opren), produs interesant din cauza proprietății de a inhiba ambele enzime din lanțul eicosanoizilor și a eficacității clinice, dar care determină relativ frecvent insuficiență hepato-renală și reacții cutanate grave ; *zomepirac* (zomax), produs cu activitate analgetică similară produșilor morfinici, care a fost retras din cauza unui program TV care relata un singur caz de deces prin anafilaxie ; *osmosin*, un preparat sofisticat de indometacin, conceput să elibereze osmotic substanța activă de-a lungul întregului tract digestiv, dar care provoacă mai frecvent decît produsul originar apariția de ulcerații intestinale ; *alclofenac*, un produs similar ca eficacitate cu diclofenac, dar retras din cauza reacțiilor secundare cutanate ; *ibufenac*, pentru efectele secundare hepatice ; *indoprofen*, pentru efectele secundare gastro-intestinale etc. Pentru motive similare, și mai ales pentru reacțiile hematologice severe, a fost retrasă din uz în Marea Britanie *oxifenbutazona*, iar *fenilbutazonei* i s-a restrîns utilizarea numai la bolnavii cu spondilartrită ankilozantă internați în spital.

Problema influenței exercitată de medicația administrată asupra evoluției bolii devine mult mai complexă dacă se iau în considerație efectele acesteia pe termen lung. Și în această privință dorim să aducem cititorului cîteva exemple pe care le considerăm demne de semnalat și care dorim să se constituie în tot atîtea motive de reflexie. Short și colab., 1957 (citat de 244) găsesc printre bolnavii cu poliartrită reumatoidă (PR) internați în Massachusetts General Hospital, într-un moment în care nu exista un tratament eficace al bolii, și însăși salicilații nu erau încă utilizați pe scară largă, o proporție de remisiuni naturale de circa 20%. În 1981, în același spital, în condițiile utilizării tratamentelor moderne, proporția remisiunilor naturale a scăzut la mai puțin de 5%. Întrebarea ridicată de T. G. Kantor (244) este dacă inhibarea sau suprimarea răspunsului inflamator (prin medicația existentă, care este de fapt un mecanism natural de apărare) nu favorizează perpetuarea bolii ; de aici problema alegerii momentului în care trebuie introdus un medicament, ca și cea a individualizării acestuia, care trebuie concepute pe baze strict fiziopatologice și patogenetice (încă insuficient disponibile clinicii).

Un al doilea exemplu este ilustrat de studiul lui Rubin și colab., 1985 (376) asupra cauzelor de deces în lupusul eritematos diseminat (LED). Autorii observă că paralel cu creșterea supraviețuirii în LED, s-au modificat și cauzele de mortalitate. În epoca presteroidă, complicațiile vasculare erau întîlnite la mai puțin de 10% din decese, pe cînd în prezent ele pot atinge 25—30%. Decesele precoce (sub 2 ani de la debutul bolii) sînt rezultatul activității bolii sau infecțiilor acute (infarctul miocardic este întîlnit la 1 din 21 bolnavi) ; decesele intermediare (între 2 și 5 ani) sînt provocate fie de activitatea bolii, fie prin infarct miocardic acut (3 din 9 bolnavi). În sfîrșit, la decesele tardive (peste 5 ani) contribuie atît activitatea bolii, cît și ateroscleroza (6 din 21 bolnavi). Semnificativ este faptul că în studiul lor necroptic, autorii au găsit leziuni coronariene importante hemodinamic la 11 din 27 de bolnavi ; din cei 11 necropsiați, 6 sînt femei, avînd toate vîrsta sub 55 de ani. Rubin și colab. sugerează ideea că durata expunerii la boală și/sau corticoterapia ar fi factorii determinați pentru apariția acestor leziuni. Lanhan și Hughes (1985) (268) susțin aceeași opinie ; pe termen lung, mai degrabă medicamentul decît boala însăși determină o creștere semnificativă a morbidității și mortalității în LED ; corticoizii sînt responsabili de decesele precoce prin infarct miocardic acut pe care le întîlnim la acești bolnavi.

Iată deci una din problemele grave ale terapiei moderne din LED ; obținerea controlului bolii, dar cu prețul greu al unui risc crescut pentru ateroscleroza coronariană (în cazul corticosteroizilor) sau pentru tumorile maligne (imunosupresoare). În legătură cu această ultimă situație, într-un studiu retrospectiv publicat în 1979 (citat de Kahn, 241), printre 2 006 bolnavi tratați cu imunosupresoare se află 19 cu leucemii acute, din care 16 au avut PR și 3 artropatie psoriazică ; intervalul mediu dintre administrarea medicației imunosupresoare și apariția bolii maligne a fost de 5—7 ani. Într-o altă statistică privind 177 bolnavi cu PR tratați cu imunosupresoare, după un interval mediu de urmărire de 7 ani se înregistrează 6 cazuri de leucemii și 6 limfoame maligne. Analiza cauzelor de deces în PR oferă rezultate asemănătoare. Constable și colab., 1978 (citat de 199) cercetează 100 de decese la bolnavii cu PR ; 28 sînt legate de tratamentul administrat, 16 de evoluția bolii, iar restul de 56 au alte cauze.

Un studiu similar recent este publicat de Scott și Symmons, 1986 (311). Din medicamentele incriminate sînt citate unele AINS, și mai ales fenilbutazona, benoxaprofenul și fenclofenacul responsabile de efecte secundare grave și de riscul de deces, mai ales la vîrstnici. Ulcerele gastrointestinale contribuie la creșterea mortalității în unele studii, dar aspectul nu este confirmat de altele.

Fenacetina este implicată în unele decese de cauză renală.

Pentru sărurile de aur s-au înregistrat 16 decese într-o perioadă de 7 ani ; frecvența calculată este de 1,6/6 000 de prescrieri ale acestor medicamente, proporție care este de aproximativ 5 ori mai mare decît pentru orice alt medicament. Aplazia medulară întîlnită după acest tip de medicament este responsabilă de 32 de decese din 40 de astfel de cazuri

înregistrate în literatură. D-penicilamina este responsabilă de 14 decese dintr-o serie de 18 cazuri cu reacții hematologice grave și alte cazuri letale, datorate unor leziuni grave renale, pulmonare etc.

În sfîrșit, corticosteroizii sînt incriminați drept cauze de mortalitate prin riscul de infecție, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare.

Toate aceste date pe care am considerat necesar să le prezentăm, nu se constituie în nici un caz într-o pledoarie împotriva medicației moderne, eficientă, utilizată în tratamentul bolilor reumatismale. Dimpotrivă, ele vor stimula cunoașterea aprofundată a mecanismelor patogenetice ale bolilor tratate, ca și a mecanismelor de acțiune ale medicamentelor utilizate, și nu în ultimul rînd, vor aminti vechiul dar mereu actualul principiu, care trebuie să conducă orice act terapeutic : „primum non nocere".

B. Un al doilea grup de probleme privește clasificarea medicamentelor antireumatismale, care nu are numai importanță teoretică, ci și practică. Astfel, o clasificare devine utilă în practica medicală curentă, dacă permite abordarea progresivă a acestor medicamente, de la cele cu acțiune mai simplă, spre cele mai complexe. În literatură părerile, ca și denumirile diferitelor clase, sînt variate. O clasificare simplă și practică este prezentată de Hart (201) ;

— Medicamente simptomatice sau nespecifice :
- analgezicele simple (tip paracetamol) ;
- analgezicele antiinfamatoare (aspirină, indometacin) ;
- medicamente antiinflamatoare propriu-zise (corticosteroizii) ;

— Medicamente specifice pentru anumite boli :
- sărurile de aur și D-penicilamina pentru PR ;
- colchicina, allopurinolul etc. pentru gută ;
- antibioticele pentru artritele septice.

Șt. Suțeanu (418, 420) distinge 2 tipuri diferite, în cadrul medicamentelor cu acțiune antiinflamatoare :

— substanțe cu acțiune analgezică-antipiretică-antiinflamatoare, cu acțiune imediată și care dispare rapid după încetarea administrării. În literatura engleză sînt denumite FAARD (*fast acting anti-rheumatic drugs*). În această categorie sînt cuprinse 2 clase principale ; antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) și cele steroidiene (AIS) ;

— substanțe cu acțiune lentă, fără un efect antiinflamator evident, cel puțin pe modelele animale experimentale curente. Ele sînt utilizate în tratamentul de fond al PR și altor reumatisme inflamatoare cronice. Deoarece au capacitatea de a încetini sau opri evoluția leziunilor radiologice, în literatura engleză sînt denumite SAARD (*slow acting anti-rheumatic drugs*) DMARD, (*disease modifying anti-rheumatic drugs*) sau DMA, (*disease modifying agents*).

Mai larg acceptată și mai cuprinzătoare este următoarea clasificare (440) :

— medicamente analgezice simple, sau nenarcotice ;
— medicamente antireumatice din prima linie (AINS) ;
— medicamente antireumatice din linia a 2-a (SAARD) ;
— medicamente antireumatice din linia a 3-a (corticosteroizii, imunosupresoarele) ;
— medicamente antiartrozice sau condroprotectoare ;
— medicamente utilizate pentru tratamentul hiperuricemiei.

Recent, şi luind in consideraţie direcţiile actuale de dezvoltare a cercetării in domeniul medicamentelor antiinflamatoare şi cu acţiune imunologică, H. Fenner (150) propune o nouă clasificare a acestora, care s-ar putea dovedi interesantă :

— antiinflamatoarele steroidiene ;
— antiinflamatoarele analgezice (inhibitori de ciclooxigenază) ;
— antiinflamatoare care acţionează prin inhibiţia fosfolipazei, lipooxigenazei, antagonişti de leucotriene ;
— medicamente imunomodulatoare, imunosupresoare, imunostimulante şi care acţionează prin intermediul interleukinei-2.

C. În lucrarea de faţă nu ne propunem să tratăm exhaustiv problemele ridicate de tratamentul medical al afecţiunilor reumatismale. Mai degrabă dorim să alcătuim un ghid la indemîna practicianului, pe care să îl ajutăm la rezolvarea unora din problemele sale de terapie.

Sîntem pe deplin conştienţi că nu am putut cuprinde totalitatea sau poate nici majoritatea medicamentelor specifice ce pot fi utilizate la un moment dat în reumatologie, şi nici măcar totalitatea aspectelor care privesc un medicament dat. În afara limitărilor inerente de spaţiu, au intervenit şi factorii subiectivi legaţi de experienţa noastră, precum şi de literatura de specialitate la care am avut acces. Pe de altă parte, în practica reumatologică curentă se utilizează o gamă mai largă de medicamente, cu acţiuni diferite, asupra cărora nu ne-am putut opri. Dintre acestea cităm, la întîmplare, anestezicele locale, medicaţia diuretică şi antihipertensivă, vasodilatatoarele, medicaţia antiacidă, psihotropele antibioticele etc. Din toate aceste motive rămînem profund îndatoraţi cititorilor noştri care, prin sugestii date din literatură sau experienţă personală, vor binevoi să contribuie la completarea efortului nostru. Considerăm că lucrarea îşi va atinge scopul propus, de a fi o operă deschisă dacă va fi susceptibilă să fie îmbogăţită prin dialogul cu cititorii noştri.

1. ANALGEZICELE SIMPLE ȘI MECANISMUL COMPLEX AL DURERII

1.1. MECANISMUL DURERII

Teoriile moderne asupra durerii sînt formulate începînd cu Van Fry în 1865 (192), care descrie transmisia stimulilor dureroși proveniți din receptorii nociceptivi periferici prin coarnele dorsale ale măduvei spinării, de-a lungul căilor ascendente spino-talamice, pînă în talamus, de unde sînt proiectate pe scoarța cerebrală și percepute ca durere. Goldscheider introduce conceptul de modulare a impulsurilor prin intensitatea și durata stimulării. În sfîrșit, Melzack și Wall propun teoria porții, prin care impulsurile aferente sînt dublu modulate printr-un sistem stimulator și unul inhibitor (fig. 1.1).

Conform teoriei admise, stimulii dureroși sînt transportați de-a lungul fibrelor nervoase de tip C, cu conducere lentă, și prin cele de tip A delta, cu conducere mai rapidă. Aceste ultime fibre declanșează un mecanism inhibitor în coarnele dorsale ale măduvei spinării, care blochează transmisia spre centrii nervoși superiori a impulsurilor nociceptive, care sînt situate sub un anumit prag (închiderea porții) ; stimulii de intensitate mai mare depășesc acest blocaj și sînt transmiși și respectiv percepuți. Neuromediatorul stimulilor dureroși (prin fibrele C) este substanța P.

Un al doilea moment important al percepției dureroase are loc în centrii nervoși specializați din nucleii amigdalieni septali, periventriculari și periapeductali, prin intermediul receptorilor pentru enkefaline și endorfine.

Principala achiziție a ultimilor ani este identificarea unui polipeptid de mari dimensiuni, denumit proopio-melanocortină, care conține mai multe regiuni funcționale ce pot fi clivate de enzimele hidrolitice în peptide neuroactive ; gama-MSH (hormon melanostimulator), ACTH, beta-li-

potropină. Ceea ce interesează pentru medierea durerii, este beta-lipotropina, un polipeptid cu 90 de aminoacizi, din care pot fi desprinse succesiv gama-endorfina, alfa-endorfina și respectiv enkefalina, care acționează ca mediatori centrali ai durerii.

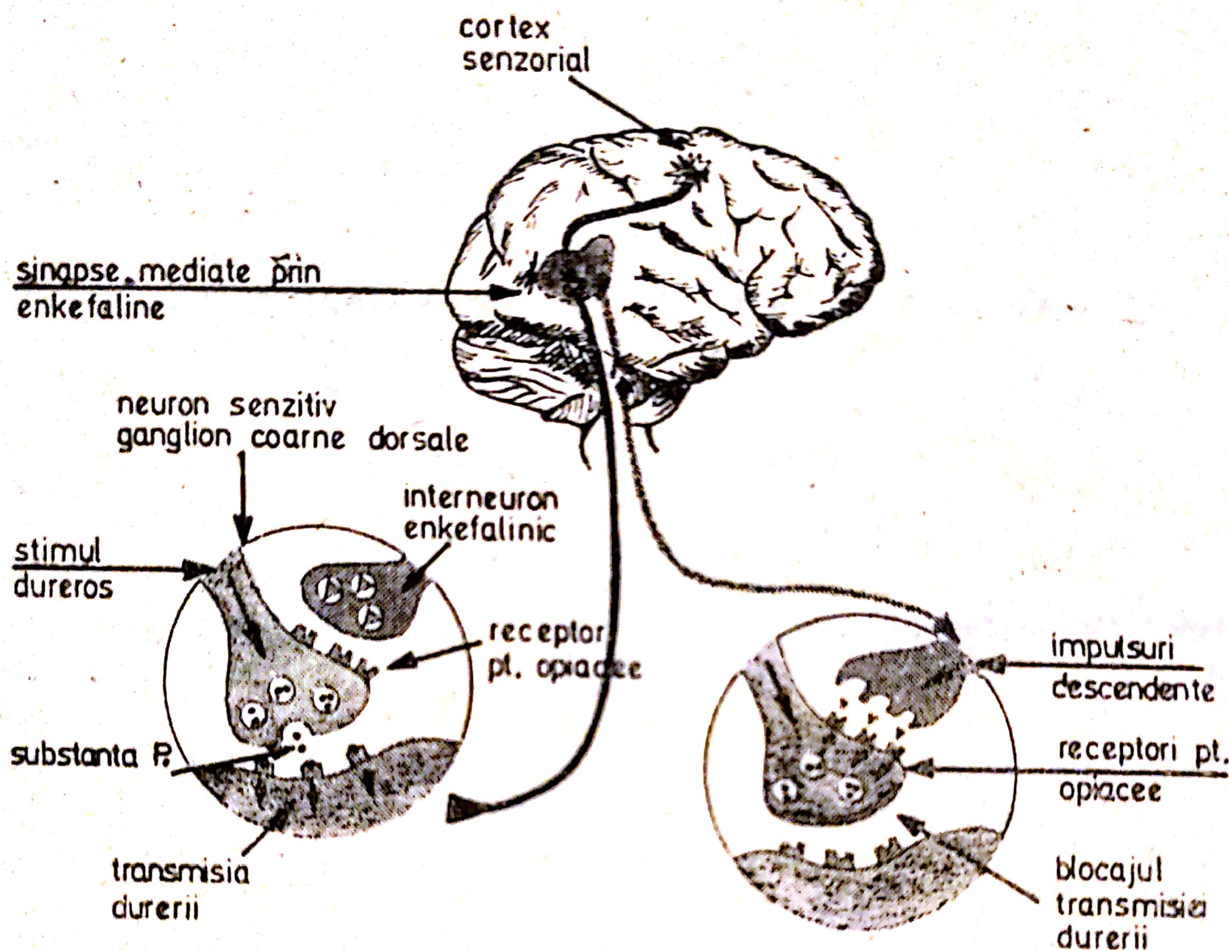


Fig. 1.1. — Căile de transmisiune a durerii. Teoria porții (Kantor-246).

1.2. DUREREA ȘI INFLAMAȚIA

Așa după cum este evident din practica clinică cotidiană, durerea este o parte componentă esențială a oricărui proces inflamator. În mod similar, durerea provocată de stimuli nociceptivi variați, este însoțită de grade variate de leziuni de inflamație.

Controlul asupra durerii poate fi obținut prin două categorii mari de substanțe : analgezicele cu mecanism central de acțiune, și substanțele de tip AINS, care acționează predominant periferic. Pentru substanțele de tip AINS mecanismul analgezic este legat, cel puțin parțial, de inhibiția sintezei de prostaglandine (fig. 1.2). Se admite că prostaglandinele intervin prin sensibilizarea receptorilor periferici la acțiunea bradikininei (245, 246). Totuși, explicația nu este nici suficientă și nici completă.

Există alți inhibitori ai prostaglandinelor, printre care EDTA, care sînt lipsiți de acțiune analgezică. Pe de altă parte în cursul dezvoltării produșilor de tip AINS s-a putut arăta că între cele două proprietăți nu există o legătură directă. Paracetamolul are capacitate analgezică bună,

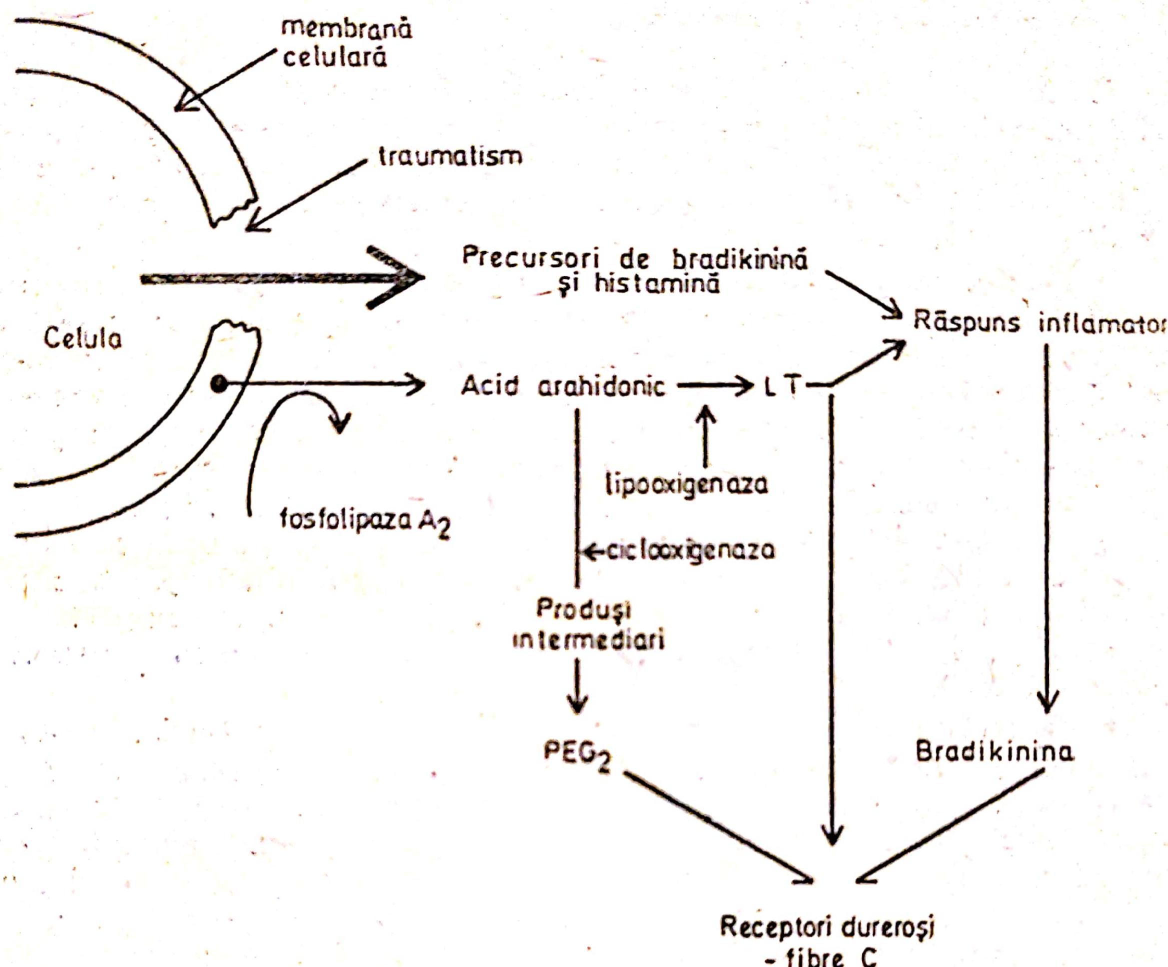


Fig. 1.2. — Mecanismul durerii periferice în inflamație (Kantor-246).

dar acționează slab ca antiinflamator; dimpotrivă, un produs din seria pirazolaților, *zomepirac*, are o bună acțiune analgezică și antiinflamatoare.

O explicație mai recentă a relativei disocieri dintre acțiunea analgezică și cea antiinflamatoare este intervenția în mecanismul durerii din inflamație a leucotrienelor (și mai ales LTB_4); ele ar coborî pragul de percepție a durerii, determinînd hiperalgezie, diferită de cea provocată de prostaglandine. Acest mecanism este mai puțin influențat de AINS obișnuite, care acționează mai puțin asupra produșilor lipooxigenazei (431).

Se admite în plus, pentru multe din substanțele AINS, existența unui mecanism central al efectului analgezic (479). Ferreira demonstrează aceasta în 1978 prin efectul analgezic obținut după administrarea intraventriculară de aspirină, fenacetină, paracetamol sau indometacin. Autorii demonstrează același mecanism și pentru acțiunea ketoprofenului.

Într-un alt studiu (112) se constată existenţa unei corelaţii pozitive între concentraţiile sangvine de medicamente AINS şi cea de beta-endorfine ; se conchide că relaţia este proporţională cu doza.

1.3. ANALGEZICE SIMPLE

În cele ce urmează sînt prezentaţi numai compuşi cu acţiune analgezică centrală. Acţiunea analgezică (periferică şi centrală) a produşilor de tip AINS este discutată o dată cu descrierea acestora. Am utilizat trecerile în revistă referitoare la acest subiect, existente în F. D. Hart (202) şi V. Stroescu (416).

• **Fenacetina** (p-etoxi-acetanilida) (fig. 1.3) este unul din produşii cei mai vechi din această serie. Are acţiune analgezică şi antipiretică prin mecanism central, la care contribuie probabil tot inhibiţia sintezei prostaglandinelor. Nu are acţiune antiinflamatoare. După administrarea perorală se absoarbe bine, iar în sînge circulă legat de proteine în proporţie de 30—35%. Dintre metaboliţii săi, important este paracetamolul, care are acţiune analgezică proprie. Dozele uzuale recomandate sînt de 300—600 mg, repetate de 3—4 ori pe zi. Se administrează mai ales în asociere cu alte substanţe similare, în preparate variate cu acţiune analgezică. Este mai puţin utilizat în prezent din cauza reacţiilor secundare importante (rash cutanat, citopenii sangvine, methemoglobulinemie, hemoliză, nefrită interstiţială etc.).

• **Paracetamolul** (acetaminofen) (fig. 1.3). Sinonime : Acenol, Acetophan, Alvedon, Anaflon, Sparacet, Ben-ron, Calpol, Doliprane, Febridol, Tylenol etc. Este metabolitul principal al fenacetinei. La fel ca şi aceasta, are acţiune analgezică centrală şi antipiretică, cu proprietăţi antiinflamatoare minime. După administrarea perorală, se absoarbe bine şi rapid din tractul digestiv, iar concentraţiile sangvine maxime sînt atinse după 30—60 minute. Timpul de înjumătăţire al concentraţiei plasmatice (T1/2) este de 1—3 ore. Se leagă în proporţii variabile de proteinele plasmatice. Este metabolizat hepatic aproape în întregime prin glucurono- şi sulfoconjugare sau conjugare cu cisteina. Este prezentat sub formă de comprimate de 500 mg şi supozitoare de 250 mg ; dozele uzuale sînt de 0,5—1 g o dată, şi 3—4 g/zi. În clinică este utilizat pentru proprietăţile sale analgezice, de obicei în asociere cu alte substanţe de tip AINS. Printre efectele secundare au fost observate : trombocitopenie şi mai rar erupţii alergice, iar în cazul dozelor mari, necroză hepatică acută, care poate fi letală. Dintre interacţiunile medicamentoase pot fi semnificative, în cazul dozelor mari administrate, inducţia enzimelor microzomale hepatice şi potenţarea acţiunii anticoagulantelor orale. Preparatul trebuie administrat cu prudenţă la bolnavii cu hepatopatii, sau insuficienţă renală ; ingestia concomitentă de alcool îi potenţează toxicitatea.

• **Pentazocina** (1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro 6, 11-dimetil 3-(3-metil 2-enil) 2,6-metano, 3-benzozacina) (fig. 1.3). Sinonime : Dolopent, Fortal,

Fortral, Lexir, Pentafort, Talwin. Este un derivat din seria benzomorfanului. Are acțiune analgezică prin mecanism central și acțiune pe fibrele musculare netede. Absorbția digestivă și de la locul administrării parenterale este bună. Concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse la 15—

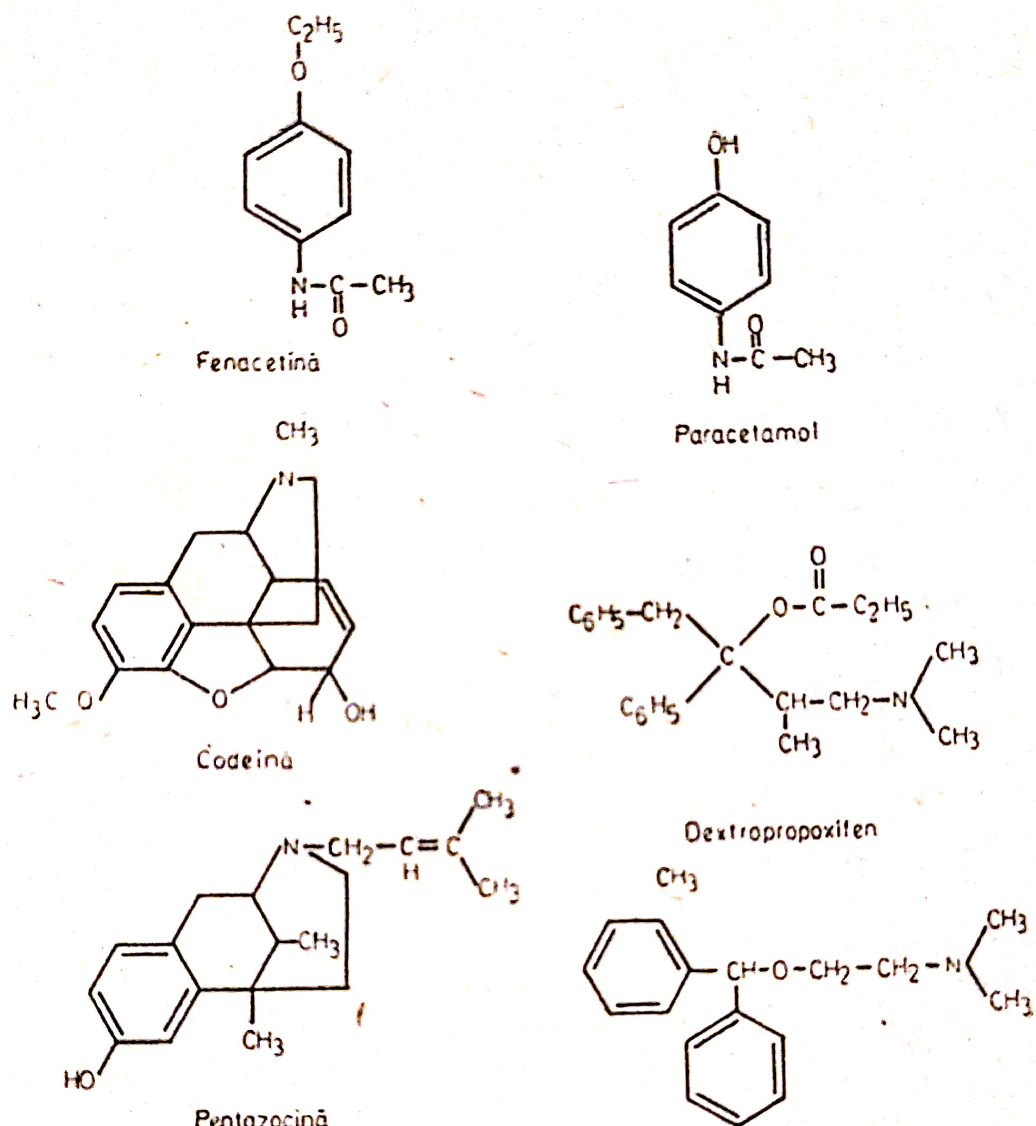


Fig. 1.3. — Compuși cu acțiune analgezică.

16 minute de la administrarea intramusculară, și după 1—3 ore de la cea perorală. Există variații individuale considerabile în ceea ce privește concentrațiile sangvine realizate. T 1/2 este de aproximativ 2 ore după administrarea parenterală. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 56—60%. Concentrațiile realizate în țesutul cerebral sînt mult mai mari decît cele sangvine. Se pare că activitatea biologică depinde de izomerul 1. Este metabolizat intensiv în ficat ; metaboliții și cantități minime din medicamentul nemodificat sînt eliminați prin urină. La fumători metabolizarea hepatică este mai intensă, probabil prin fenomen de inducție enzimatică hepatică.

Acţiunea analgezică este intensă : 30—40 mg de pentazocină administrate parenteral, sînt echivalente în efectul analgezic cu 10 mg de morfină. După administrarea intramusculară, analgezia maximă este obţinută după circa 1 oră şi persistă încă 1—2 ore ; după administrarea intravenoasă, efectul apare după circa 15 minute şi persistă aproximativ 1 oră. În cazul administrării perorale, efectul analgezic este de aproximativ 1/3 din cel obţinut după administrarea intramusculară şi se instalează după 1—3 ore. Dintre efectele secundare menţionăm efectul deprimant asupra respiraţiei, care apare însă numai după dozele mari ; el poate fi antagonizat prin administrarea de naloxan. Se mai notează acţiune moderată tahicardizantă şi de creştere a TA, prin creşterea rezistenţei vasculare periferice. Uneori se observă creşterea presiunii intracraniene, mai ales în situaţiile în care aceasta era iniţial crescută. Ocazional apar greţuri, ameţeli, transpiraţii, sedare etc. Produsul este prezentat în fiole de 1 sau 2 ml, care conţin 30 mg/ml, capsule de 50 mg, tablete de 25 mg şi supozitoare de 50 mg. Dozele obişnuit recomandate (IV, IM sau SC) sînt de 30 mg o dată, pentru durerile de intensitate medie, şi de 40—60 mg o dată, pentru cele severe ; se poate repeta în funcţie de necesităţi la 3—4 ore. În cazul administrării perorale, se recomandă 50 mg la fiecare 4 ore, după mese ; dozele pot fi individualizate între 25 şi 100 mg la fiecare 3—4 ore, în funcţie de necesităţi. Rectal se administrează un supozitor de 3—4 ori/zi.

Se recomandă prudenţă în cazul administrării medicamentului la bolnavii cu insuficienţă hepatică sau renală, la cei cu boli tiroidiene sau hipofizare, în cazurile de hipertensiune intracraniană. Dintre interacţiunile cu celelalte medicamente, se cunoaşte efectul de potenţare reciprocă cu celelalte medicamente cu acţiune deprimantă asupra sistemului nervos central (inclusiv cu alcoolul), posibilitatea accentuării efectelor anticoagulantelor perorale şi potenţarea acţiunii pentazocinei de către xilină, prometazină şi hidroxizină (deprimarea respiratorie).

• **Dextropropoxifen** (4-dimetilamino, 3-metil, 1, 1, 2-difenil-2-butil propionat) (fig. 1.3). Sinonime : Antalvic, Darvan, Dépronal, Dépronal R, Develin R, Dolotard, Doloxen, Erantan, Fermidol. Este un compus de sinteză din grupul derivaţilor de difenilmetan. Produsul are activitate analgezică comparabilă cu cea a codeinei şi acţiune antitusivă. Concentraţiile sangvine maxime obţinute după administrarea perorală apar la 1—2 ore ; T 1/2 este de circa 12 ore. Este metabolizat predominant în ficat şi eliminat rapid prin urină sub formă de metaboliţi. Efectele secundare sînt minime după dozele obişnuite, dar după cele mari pot să apară deprimarea sistemului nervos central, deprimarea respiratorie şi circulatorie. Există numeroase combinaţii fixe cu azapropazona (Doloprolixen), paracetamolul (Ultrapyrin) etc. Pentru acţiunea analgezică se administrează doze de 65—130 mg o dată, repetate de 3—4 ori pe zi.

• **Codeina** (fig. 1.3) este un alcaloid înrudit ca structură chimică cu morfina. Spre deosebire de aceasta, are acţiune analgezică medie. În cursul metabolizării hepatice, aproximativ 10% din doza administrată este transformată în morfină, iar restul în norcodeină ; eliminarea se face renal,

sub formă de glucuronoconjugaţi. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 2 ore, iar durata de acţiune se situează între 4 şi 6 ore. Efectul analgezic este proporţional cu doza administrată, iar după administrarea dozelor mari survin efecte secundare neplăcute ; constipaţia, deprimare respiratorie. Dozele uzuale recomandate sînt de 10—60 mg, repetate la 4—6 ore, sub forma fosfatului de codeină. De obicei se asociază cu alte substanţe analgezice ca aspirina, paracetamolul, aminofenazona, fenacetina etc. O indicaţie mai specifică (Hart) ar fi calmarea durerii din acele artropatii care se însoţesc de sindrom diareic. Se recomandă prudenţă în cazul administrării medicamentului la bolnavi cu hepatopatii severe, cu rezerve funcţionale pulmonare scăzute sau constipaţie.

• **Morfina şi derivaţii ei.** Utilizarea opiaceelor în reumatologie constituie o mare excepţie. Ea poate fi utilizată numai în sciatica hiperalgică sau în unele sinoviorteze chimice, de exemplu sub formă de petidină (mialgin), în doze de 1—2 fiole/zi, timp de 1—2 zile.

• **Nefopam.** Sinonime : Acupam, Ajan, Norgésic (în asociere cu aspirina şi cafeina).

Chimic : oxifenadrină citrică, N,N-dimetil-2(2-metil-benzhidriloxietil-amină).

Produsul are structură chimică diferită de a celorlalte analgezice. Mecanismul acţiunii analgezice constă, probabil, în blocajul funcţiilor facilitatoare ale formaţiei reticulate. Datorită structurii chimice, acesta are şi proprietăţi anticolinergice. După administrarea perorală se absoarbe bine din tractul digestiv ; acţiunea analgezică apare după circa o oră, şi durează 4—5 ore ; este eliminat prin urină, predominant sub formă de metaboliţi.

Acţiunea analgezică este din punct de vedere clinic relativ intensă şi, spre deosebire de opiacee, nu dă deprimare respiratorie sau obişnuinţă. Efectele secundare sînt de tip atropinic şi constau de obicei în palpitaţii, tahicardie, tulburări de micţiune, retenţie de urină, tulburări de vedere, midriază, xerostomie, creşterea tensiunii intraoculare etc. Mai rar produce rash cutanat, urticarie, stări de confuzie mintală (la vîrstnici) sau stări de excitaţie centrală şi halucinaţii. Toate acestea pot fi eliminate prin scăderea dozei. Produsul este prezentat în comprimate de 25 mg şi 50 mg, care se administrează în doze de 1—2 comprimate de 3—4 ori pe zi (Norgésic) sau comprimate de 30 mg, administrate de trei ori pe zi, pînă la o doză totală de 270 mg/zi ; parenteral se recomandă o fiolă de 20 mg la 6 ore. Medicamentul este contraindicat la bolnavii cu antecedente de infarct miocardic şi sindroame convulsive, la cei cu glaucom, acalazie, obstrucţii piloro-duodenale, adenom de prostată, miastenie. El nu se asociază cu anticolinergice şi simpatomimetice.

• **Fenazona.** Sinonime : Analgésine, Antipirină, Antipyrine Phenazone.

Chimic : 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolonă (fig. 1.4).

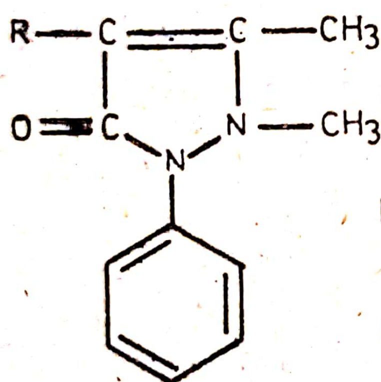
Farmacologic (416, 91), acestei substanţe i se descriu proprietăţi analgezice şi antipiretice de intensitate mică-medie şi o acţiune antiinfla-

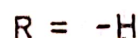
matoare slabă. Este rar folosit ca atare și mai mult utilizat în diferite combinații cu caracter analgezic. În cazul administrării locale (soluția 10%) are acțiune hemostatică pentru hemoragiile capilare ; de asemenea are acțiune hipoestezică asupra mucoaselor. Medicamentul se absoarbe bine după administrarea perorală, se leagă puțin de proteinele sangvine, are un T 1/2 plasmatic lung, situat între 11—19 ore și se elimină prin urină. Produce relativ frecvent efecte secundare, mai ales alergice și are riscul apariției agranulocitozei. Se recomandă prescrierea în doze de 300—500 mg, administrate repetat pînă la 4 g/zi.

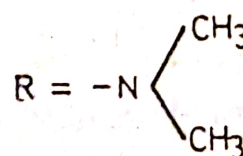
• **Aminofenazona.** Sinonime : Amidazophenum, Amidophen, Amidopyrin, Amidazon.

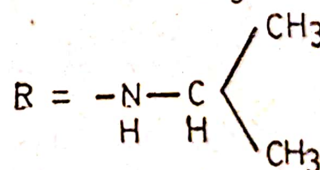
Chimic : 1-fenil-2,3-dimetil-4-dimetilamino-5-pirazolona (fig. 1.4).

Farmacologic are proprietăți analgezice și antipiretice mai accentuate decît fenazona, dar mai puțin intense decît cele ale aspirinei. Absorbția digestivă este bună și rapidă, iar concentrațiile sangvine maxime sînt atinse după 1—2 ore. Este puțin legată de proteinele sangvine. Metabolizarea se face hepatic, prin demetilare și acetilare. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 3 ore. Se elimină urinar, sub forma metaboliților.



Fenazona 

Aminofenazona 

Izopirina 

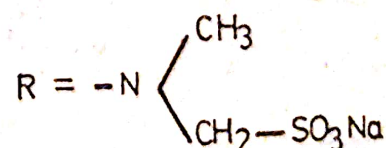
Noraminofenazona 

Fig. 1.4. — Derivați de pirazolonă.

Dintre efectele secundare, cele gastro-intestinale sînt de mică importanță. În schimb cele hematologice și mai ales agranulocitoza, constituie un pericol real. Se citează (416) frecvențe de 0,1—0,6‰. Mecanismul este alergic. Alte fenomene secundare importante sînt necroza tubulară acută și riscul oncogen, prin nitrozamine. Din cauza tuturor acestor reacții adverse are utilizare limitată, iar în unele țări aminofenazona a fost retrasă

din uz. Este prezentată sub formă de comprimate de 100 și 300 mg ; se administrează fracționat pînă la o doză totală sub 2 g/zi.

• **Noraminofenazona.** Sinonime : Algocalmin, Algopyrin, Algosedin, Analgin, Dolgin, Metamizol, Natralgin, Novaldin, Novalgetol, Pyral, Pyralgin, Sulfonovin.

Chimic : noramidopirină metan-sulfonat de sodiu (fig. 1.4).

Acțiunile sale farmacologice sînt similare celor ale aminofenazonei cu predominanța acțiunilor analgezice. Are avantajul solubilității în apă, ceea ce permite administrarea parenterală. Este prezentat sub formă de comprimate de 500 mg, supozitoare cu 300 mg sau 1 g, fiole de 1 ml, care conțin 1 g. Se administrează în doze de 1—2 comprimate o dată, sau 1 fiolă injectată intramuscular, sau foarte lent intravenos, pînă la doza totală sub 2 g/zi.

• **Izopirina.**

Chimic : izopropilaminofenazona (fig. 1.4).

Are proprietăți similare aminofenazonei, dar efectele secundare sînt mai puțin exprimate ; se adaugă ușoară acțiune sedativă (91). Se utilizează de obicei în asociere cu alte substanțe, de exemplu cu fenilbutazona (vezi secțiunea 3.7.3).

1.4. ASOCIERI MEDICAMENTOASE

De la început trebuie făcută precizarea că aceste preparate constituie numai o opțiune limitată, de scurtă durată, pentru tratament. Ele nu sînt specifice pentru bolile reumatismale și sînt larg utilizate în toate domeniile medicinii. Deoarece numărul lor este impresionant de mare, nu menționăm decît cele cîteva produse românești.

• **Antinevralgic.** Sinonime : Ascéine, CC-tabl, Citramon, Erftopyrin, Fensam, Fibrex, Fineural, Gepan, Neuralgin, Pantomeda, Tabulettae antidolorosae, Thomapyrin, Trigocoff.

Există sub formă de comprimate care conțin acid acetilsalicilic 250 mg, fenacetină 150 mg și cafeină 50 mg. Pentru adulți se recomandă doze de 1 comprimat de 3—4 ori/zi. Precauții : poate provoca, în cazul administrării în doze mari, leziuni renale, hepatice, methemoglobinemie. Este contraindicat în LED.

• **Codamin** — comprimate care conțin aminofenazonă 300 mg, fenacetină 200 mg, cafeină citrică 50 mg și codeină fosforică 20 mg. Doza pentru adult este de 3—4 comprimate pe zi. Efectele secundare pot fi de tip alergic (urticarie, edem angioneurotic, leucopenie sau agranulocitoză), methenoglobinizant sau nefrotoxic. Este contraindicat în LED.

• **Codamin P.** — comprimate care conțin paracetamol 300 mg, fenacetină 300 mg, cafeină 25 mg și codeină 15 mg. Se recomandă în doze de 1—4 comprimate/zi, la adult. Codamin P are aceleași efecte secundare, contraindicații și precautii ca și asocierea precedentă.

• **Fasconal** — comprimate care conţin acid acetilsalicilic 200 mg, fenacetină 200 mg, cafeină citrică 50 mg, codeină fosforică 10 mg şi fenobarbital 25 mg. Doza pentru adult este de 3—4 comprimate/zi. Efectele secundare pot fi multiple, cumulative, de la fiecare component. Este contraindicat la pacienţii cu LED.

• **Piafen.** Sinonime : Baralgin, Spasmalgon.

Comprimate, supozitoare, şi fiole care conţin noramidopirină, metansulfonat 0,5 g, pitofenonă 5 mg şi fenpipramidă 0,1 mg şi respectiv 1 g—10 mg—0,1 mg pentru un supozitor, sau 2,5 g—10 mg—0,1 mg pentru o fiolă de 5 ml. Preparatul are acţiune analgezică şi antispastică (prin pitofenonă şi fenpipramidă). Acest medicament are indicaţii limitate în reumatologie. Se utilizează în doze de 3—6 comprimate/zi, 1—2 supozitoare/zi, sau 1—3 fiole/zi. Efectele secundare ale acestuia pot cuprinde reacţii alergice, fenomene de tip atropinic, este contraindicat la pacienţii cu LED.

2. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE; IMPLICAŢII MAI LARGI DECÎT NUMAI ASUPRA PROSTAGLANDINELOR

Termenul de antiinflamator nesteroidian (AINS) a fost introdus în 1950 (150) pentru a delimita acţiunea clinică, modul de acţiune şi tipurile de efecte secundare în ceea ce priveşte grupul aspirinei şi al fenilbutazonei, faţă de cel al corticosteroizilor.

În prezent, sub această denumire este reunit un grup chimic foarte eterogen de medicamente, care sînt utilizate în scopul combaterii sau inhibiţiei procesului inflamator. Din acest punct de vedere este impresionantă uniformitatea proprietăţilor farmacologice, farmacocinetice, ca şi a efectelor secundare. În afara acestora mai există cîteva caracteristici comune (460):

— polaritatea hidrofilă sau lipofilă accentuată a moleculei;
— existenţa unei strînse legături cu proteinele plasmatice;
— caracterul net acid al moleculei (excepţie făcînd numai cîteva AINS noi, care au caracter bazic); caracterul acid al moleculei i-ar conferi acesteia, probabil, avantajul pătrunderii mai uşoare în focarul de inflamaţie (245).

2.1. PROCESUL INFLAMATOR. MEDIATORII INFLAMAŢIEI

Inflamaţia este un proces complex care implică interacţiunea a numeroase celule de diverse tipuri şi cu funcţii diferite. Recrutarea şi activarea acestor celule se face prin intermediul acţiunii mai multor mediatori chimici, printre care: prostaglandinele, leucotrienele, tromboxanii, PAF (*p*latelet *a*ctivating *f*actor), interleukinele 1 şi 2, alte limfokine etc. (371). Pe de altă parte, în procesul inflamator intervin, în mod sigur, prin acţiunea lor proprie, un număr mare de mediatori chimici, responsabili de producerea semnelor cardinale ale inflamaţiei. Toţi aceştia, mediatori şi celule, constituie ţinte potenţiale sau reale în mecanismul de acţiune al medicamentelor antireumatismale.

O clasificare a mediatorilor chimici care intervin în procesul inflamator este expusă în fig. 2.1. Datorită implicaţiilor pe care le au modul de acţiune al majorităţii medicamentelor antireumatismale, este necesară o scurtă trecere în revistă a acestor mediatori.

Momentul acţiunii	*Tipul de mediator*	*Origine*
— *Precoce*	— histamina, serotonina	— mastocite
	— slow-reacting substance A (SRS-A)	— leucocite
	— kinine	— substrat plasmatic
	— prostaglandine — leucotriene	— fosfolipide membrană
	— factor Hageman activat	— precursor plasmatic
— *Intermediar*	— componente ale complementului	— sistem reticulo-endotelial
	— enzime lizozomale	— neutrofile, macrofage, mastocite
	— radicali de oxigen	— macrofage
— *Tardiv*	— limfokine	— limfocit stimulat

Fig. 2.1. — Mediatori ai procesului inflamator (450a, 148).

— histamina şi serotonina (290) sînt eliberate din mastocite şi contribuie la producerea vasodilataţiei şi la creşterea permeabilităţii vasculare;

— kininele sînt eliberate din precursori plasmatici cu ocazia unor agresiuni diferite şi ca rezultat al reacţiilor antigen-anticorp. Există o întreagă cascadă enzimatică, ce face legătura dintre factorii coagulării sanguine, kinine şi sistemul fibrinolitic (fig. 2.2). Au viaţă plasmatică foarte scurtă, sînt importante în procesul inflamator prin acţiunea vasodilatatoare intensă şi prin contribuţia la activarea complementului pe calea alternativă.

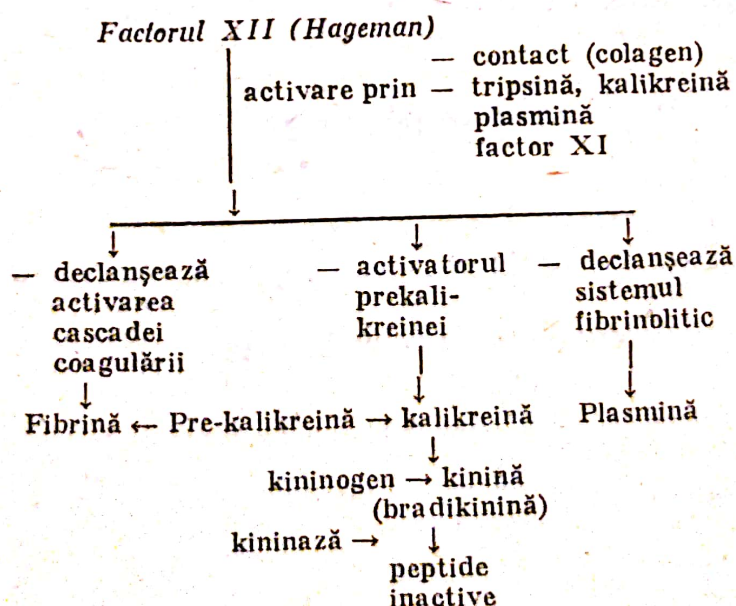
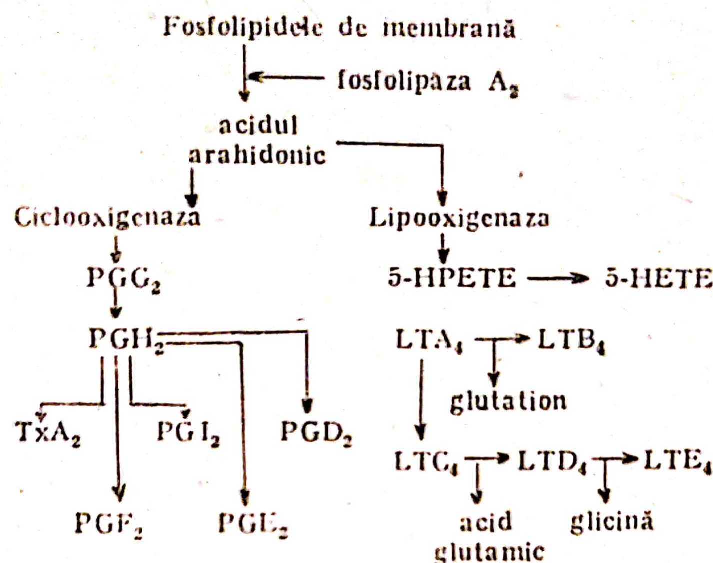


Fig. 2.2. — Sistemul kininelor şi factorii coagulării (Kantor/1980-244).

Ceea ce ne interesează în mod deosebit pentru mecanismul de acţiune al AINS sînt prostaglandinele, care sînt considerate a fi unii din mediatorii cei mai importanţi ai inflamaţiei. O schiţă a metabolismului prostaglandinelor este arătată în fig. 2.3. Sub acţiunea fosfolipazei A_2 are



Simboluri : PG = prostaglandine ; Tx = tromboxani ;
PGI_2 = prostaciclina ;
— 5-HPETE = acid 5-hidroxi-peroxi-eicosatetraenoic ;
— LT = leucotriene ;
— $LTC_4 + LTD_4 + LTE_4$ = SRS-A (slow-reacting substanceA)

Fig. 2.3. — **Metabolismul eicosanoidelor (Klinenberg/1985, 253).**

loc desprinderea acidului arahidonic din fosfolipidele de membrană. Ulterior, metabolismul acestuia poate urma două căi diferite :

• calea ciclooxigenazei, care duce la formarea de prostaglandine şi tromboxani ;

• calea lipooxigenazei, prin care iau naştere leucotrienele. Toţi aceşti mediatori au acţiuni importante şi uneori antagoniste în procesul inflamator (fig. 175, 372, 371) ;

— PGE_2 şi PGI_2 (prostaciclina) sînt printre cei mai importanţi mediatori ai inflamaţiei. Ele induc creşterea afluxului de sînge spre focarul de inflamaţie, acţionează sinergic cu ceilalţi mediatori (histamina, bradikinina) în sensul creşterii permeabilităţii vasculare, produc febră prin acţiunea asupra centrilor nervoşi specifici, sensibilizează receptorii periferici la stimuli dureroşi, stimulează activitatea osteoclaştilor, determinînd resorbţie osoasă, importantă mai ales în procesele inflamatorii cronice (PGE_2), au influenţă asupra reacţiilor imune, au acţiune stimulantă asupra adenilatciclazei, inhibă agregarea trombocitară.

— PGD_2 determină vasodilataţie şi stimulează migrarea neutrofilelor şi eozinofilelor ;

— LTB_4 are acțiune chemotactică pentru neutrofile, eozinofile și monocite, promovează agregarea neutrofilelor, induce aderența lor la endoteliul vascular, acționează sinergic cu PGE_2 pentru creșterea permeabilității vasculare, induce sau accentuează secreția de enzime lizozomale și radicali liberi de oxigen ;

— complexul $LTC_4+LTD_4+LTE_4$ (SRS-A, slow-reacting substance A) are rol mai important în reacțiile de hipersensibilitate imediată. Are acțiuni vaso- și bronhoconstrictoare. Trebuie subliniat faptul că nu toate acțiunile eicosanoizilor sînt sinergice în sensul unei activități proinflamatorii. În figura 2.4 este arătată balanța dintre activitățile pro- și antiinflamatorii ale acestor produși.

Prostaglandinele

Accentuează

procesul inflamator prin :
- vasodilatație (PGE_2, PGI_2, PGD_2) ;
- creșterea permeabilității vasculare (acționează sinergic cu LTB_4 histamina C_{5a}) ;
- potențarea durerii (acționează sinergic cu bradikinina)
- PGE_1 induce producerea de limfokine de către limfocitele T activate ;
- dezinhibarea limfocitelor T_s și stimularea secreției de factori reumatoizi ;
- stimularea resorbției osoase.

Inhibă

procesul inflamator prin :
- PGE_2 (*in vitro*) suprimă proliferarea limfocitelor T_s și producția de limfokine ; indirect stimulează activitatea limfocitelor B ;
- PGE_2 suprimă proliferarea celulelor sinoviale și formarea de activator al plasminogenului ;
- PGE_1 și PGE_2 inhibă formarea de către limfocitele T a factorului care inhibă migrarea macrofagelor (MIF) ;
- PGE inhibă formarea radicalilor liberi de oxigen.

Fig. 2.4. — Prostaglandinele : activități pro- și antiinflamatoare (Ravinder-360a).

2.2. MECANISME DE ACȚIUNE

Dată fiind complexitatea deosebită a procesului inflamator, nu este de mirare că și ipotezele prin care se încearcă explicarea modului de acțiune a AINS sînt extraordinar de variate. Probabil că aceasta a fost și în funcție de evoluția și, respectiv, de adîncirea și diversificarea concepțiilor noastre despre mecanismele implicate în procesul inflamator. Consecutiv, atenția cercetătorilor s-a focalizat asupra unuia sau altuia din aceste aspecte. Fiecare din mecanismele propuse a fost demonstrat pe diferite modele experimentale, *in vivo* sau *in vitro*. Dar extrapolarea acestor date la om nu este nici ușoară și nici justificată. Pe de altă parte, mecanismele astfel propuse nu sînt strict corelate cu efectele clinice din patologia umană. În decursul anilor au fost propuse ca mecanisme de acțiune pentru AINS, următoarele (276, 141, 291, 240, 73, 290 etc.) : efectul antihistaminic și antiserotoninic, acțiunea antikininică, stabilizarea membranelor lizozomale și a altor membrane biologice, inhibiția acțiunii enzimelor li-

zozomale, inhibiția sintezei și secreției de mucopolizaharide, inhibiția/decuplarea fosforilării oxidative, eliberarea de substanțe antiinflamatoare legate de albumine serice, inhibiția proliferării celulare, acțiuni asupra acizilor nucleici celulari, inhibiția migrării leucocitelor, efecte imunodeprimante, inhibiția radicalilor peroxizi, hidroxili și alții, inhibiția sintezei de prostaglandine, inhibiția directă a funcțiilor neutrofilelor.

• **Acțiunea antihistaminică și antiserotoninică** (77, 291, 290) este de mică intensitate. Experimental la cobai, eliberarea cutanată de histamină poate fi inhibată prin administrarea intradermică a dozelor mari de salicilați. Se recunoaște, în general, existența unui efect inhibitor asupra formării și eliberării de histamină exercitat de glucocorticoizi și unele AINS. Importanța acestui afect în cadrul acțiunii antiinflamatoare este însă de mică intensitate, după cum antihistaminicele de sinteză utilizate clinic, nu au acțiuni antiinflamatoare. În mod similar, se admite pentru serotonină existența unei ușoare inhibiții de către AINS a creșterii permeabilității capilare. Este evident, pe de altă parte, că efectele majore ale celor 2 mediatori asupra bronhiilor nu sînt influențate de AINS.

• **Acțiunea antikininică.** S-a demonstrat că glucocorticoizii și salicilații inhibă activarea kininelor din precursorii lor plasmatici. Salicilații și fenilbutazona inhibă acțiunea bradikininei asupra permeabilității vasculare ; ketoprofenul are efecte inhibitorii asupra fazei kininice a inflamației (291, 290). Într-un alt model experimental (401 a, 396) se demonstrează inhibiția kininogenezei, în mod dependent de doză. Cu toate acestea, substanțele AINS nu sînt antagoniști neți ai kininelor și această acțiune nu explică activitatea antiinflamatoare. Așa după cum s-a arătat, acțiunea antibradikininică ar putea avea importanță în efectul analgezic, prin mecanism periferic al acestor substanțe.

— *Acțiunea de stabilizare* a membranelor lizozomale este bine individualizată. Mecanismul său este diferit în funcție de tipul de agent antiinflamator luat în considerație. AINS acționează prin activarea AMP ciclic, iar glucocorticoizii prin intermediul GMP (291, 290). Enzimele lizozomale sînt mediatori importanți ai inflamației ; în clasificarea prezentată în fig. 2.1, ele fac parte din mediatorii intermediari. Acțiunea lor este importantă din două puncte de vedere (148) :

• prin relațiile pe care le au cu ceilalți mediatori ai inflamației (influențează formarea kininelor, relații cu componentele C_{3a} și C_{5a} ale complementului) ;

• prin activitatea proprie, distructivă asupra componentelor tisulare.

Datorită acestor enzime au loc hidroliza proteoglicanilor din cartilaj (proteaze neutre și acide), degradarea elastinei (elastaza), degradarea peretelui arterial și a membranei bazale, depolimerizarea acizilor nucleici (ARN-aza, ADN-aza), hidroliza lipidelor (lipaze, fosfolipaze), hidroliza glucidelor complexe (glucozidaze), hidroliza unor esteri fosfatici importanți (fosfataze) și, în sfîrșit, liza celulară (lipaze, proteaze). Datorită tuturor acestor acțiuni, precum și a faptului că sînt mediatori care intră în acțiune într-un moment mai tardiv decît cel inițial al inflamației, au o importanță deosebită în apariția leziunilor tisulare care însoțesc procesul inflamator. De aceea, substanțele care le inhibă acțiunea au fost numite

(Fellman — 148), agenţi protectori antierozivi. Din acest punct de vedere, se poate face o diferenţiere interesantă în cadrul AINS ;

— inhibitori puternici ai sintezei prostaglandinelor dar cu acţiune slabă de stabilizare a membranelor lizozomale şi de inhibiţie a enzimelor acestora. Clinic, au efect analgezic rapid, acţiune antiedematoasă rapidă, dar acţiune antierozivă slabă ;

— inhibitori slabi ai sintezei prostaglandinelor, dar cu acţiune puternică de stabilizare a membranelor lizozomale şi de inhibiţie a enzimelor lor. Clinic, acţiunea analgezică este mai mică, dar acţiunea antierozivă este puternică. Reprezentanţi tipici ai acestui tip de substanţe sînt derivaţii de oxicam şi azapropazona.

Acţiunea de stabilizare se extinde şi asupra altor membrane biologice, dar de data aceasta rolul ei pentru mecanismul acţiunii antiinflamatoare este mai mic. Este vorba despre stabilizarea membranelor capilare şi celulare (244, 245) ; aceasta ar putea fi importantă, în măsura în care ar împiedica desprinderea de material lipidic din care fosfolipaza să hidrolizeze acidul arahidonic. Modul de acţiune menţionat este întîlnit şi la alte medicamente antireumatismale (antimalaricele de sinteză), care au acţiune antiinflamatoare slabă sau nulă. Alte membrane implicate sînt cea eritrocitară faţă de hemoliza indusă de căldură sau soluţii hipotone şi cea a unor neuroni, care ar putea contribui la efectul analgezic (141).

— Inhibiţia sintezei şi secreţiei de mucopolizaharide are loc prin deprimarea sintezei de glucozaminoglicani în fibroblaşti. Mecanismul ei pare contradictoriu : AMP ciclic determină creşterea sintezei de mucopolizaharide, iar AINS cresc concentraţia de AMP ciclic intracelular (290). Nici acest tip de acţiune nu are legătură directă cu efectul antiinflamator ; diclofenacul, unul din inhibitorii puternici ai sintezei prostaglandinelor, are acţiunea inhibitoare cea mai mică asupra sintezei de mucopolizaharide. Din punct de vedere clinic aspectul este important în cazul utilizării mecanismelor de tip AINS în artroze, situaţie în care a fost descrisă posibilitatea unor efecte negative asupra cartilajului (vezi capitolul medicaţie condroprotectoare).

— Inhibiţia metabolismului tisular s-ar explica în modul următor : metabolismul ţesutului inflamat este mult crescut şi necesită un consum energetic crescut. Există dovezi că AINS induc decuplarea fosforilării oxidative şi suprimă astfel furnizarea de energie (477, 141, 291, 290). Se pare că acest efect nu contribuie semnificativ la acţiunea antiinflamatoare ; de altfel torixina, cel mai puternic agent care determină decuplarea fosforilării oxidative, nu are acţiuni antiinflamatoare.

— Eliberarea de substanţe cu caracter antiinflamator legate de proteinele plasmatice are mai multe motivaţii. S-a demonstrat că AINS deplasează L-triptofanul din legăturile acestuia cu albuminele serice (447, 244, 290) ; s-a putut arăta existenţa unei corelaţii între capacitatea de fixare pe serumalbumine *in vitro* şi eficacitatea ca antiinflamator *in vivo* (477).

La bolnavii trataţi cu AINS, la femeile gravide (la care se constată remisiuni spontane ale PR), la cei cu icter şi chiar la cei cu PR, se observă concentraţii serice crescute de L-triptofan.

Aspirina induce acetilarea reziduurilor de lizină din serumalbumină, dar această acțiune nu este legată de cea antiinflamatoare. De altfel, există și alți agenți cu acțiune similară asupra triptofanului (clofibratul, cumarina) care sînt lipsiți de acțiune antiinflamatoare, iar ibuprofenul este lipsit de acest efect.

O posibilă consecință pentru acțiunea AINS ar fi explicarea efectului de „economisire" al corticosteroizilor, prin deplasarea steroizilor endogeni din legăturile lor plasmatice (290).

— Inhibiția proliferării celulare în cadrul țesutului conjunctiv ; locul de acțiune variază de la o substanță la alta (ADN sau ARN).

— Acțiunea asupra sintezei și resintezei de ADN este demonstrată prin inhibiția încorporării timidinei marcate în acizii nucleici (14). Efectul nu este uniform întîlnit la toate substanțele de tip AINS. Ketoprofenul, azapropazona, oxifenbutazona și diclofenacul nu inhibă sinteza de ADN ; acțiunea este prezentă însă la acidul flufenamic, tolmetin sau indometacin. Plecînd de la această acțiune se pot face speculații patogenice interesante, privind posibilitatea inhibiției încorporării ADN viral sau din micoplasme în genomul celular (290).

— Inhibiția migrării leucocitare spre țesuturile inflamate este controversată. Pentru corticosteroizi acțiunea este sigură și contribuie la efectul antiinflamator. În cazul AINS, rezultatele studiilor *in vivo* și *in vitro* dau rezultate contradictorii. S-a mai vorbit și de inhibarea transformării monocitelor în macrofage bogate în enzime lizozomale.

— Efectele imunodeprimante evidențiate recent, au importanță variabilă. Fenilbutazona, ibuprofenul, aspirina, indometacinul etc. inhibă *in vitro,* în doze compatibile cu cele terapeutice, transformarea blastică a limfocitelor, indusă de fitohemaglutinină, alți mutageni sau antigene. În anumită măsură, acțiunea este confirmată și *in vivo.*

Au mai fost descrise inhibiția de către aspirină a unui activator al complementului produs de limfocitele de la bolnavii cu PR și tot la acești bolnavi, scăderea numărului de complexe imune fagocitate.

Goodwin/1983 descrie o acțiune inhibitoare mai complexă (177) (fig. 2.5).

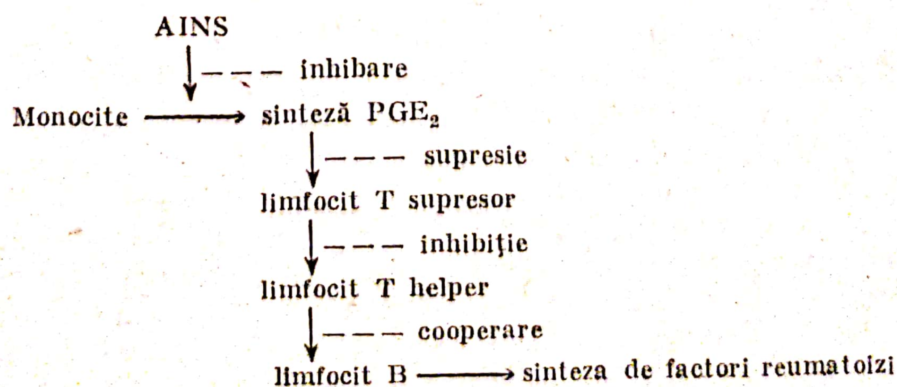


Fig. 2.5. — Influența prostaglandinelor asupra răspunsului (Goodwin/1983, 177).

— PGE_2 produsă de monocite, inhibă acțiunea limfocitelor T supresoare, ceea ce permite sistemului limfocit T helper-limfocit B să coopereze pentru sinteza factorilor reumatoizi ;

— adăugarea de AINS în acest sistem inhibă sinteza de PGE, dezinhibă limfocitele T supresoare, iar acestea împiedică cooperarea limfocit T—B ;

— *in vivo*, în sinoviala reumatoidă s-au găsit concentrații mari de PGE_2, care sînt compatibile cu inhibiția activității limfocitelor T supresoare ;

— fenomenul a putut fi demonstrat clinic prin administrarea de piroxicam la bolnavii cu PR, la care s-a observat ulterior scăderea titrului de factori reumatoizi.

— Inhibiția radicalilor peroxid/hidroxil ai leucotrienelor este legată de capacitatea de inhibiție a celei de a doua căi din metabolismul eicosanoizilor, cea a lipooxigenazei. Pe de altă parte, este în legătură cu inhibiția migrării leucocitelor, deoarece leucotrienele sînt cunoscute a fi agenți chemotactici puternici. Majoritatea substanțelor AINS, care sînt inhibitori ai ciclooxigenazei, au acțiune slabă de inhibiție a lipooxigenazei (329) sau cel puțin, dozele necesare pentru aceasta sînt mult mai mari decît cele terapeutice (pentru indometacin doza utilă pentru inhibiția lipooxigenazei este de aproximativ de 3 ori mai mare decît cea terapeutică). O acțiune concomitentă de inhibare a ambelor enzime a fost acuzată pentru etofenamat.

S-a demonstrat că un alt produs, benoxaprofenul este în primul rînd un inhibitor al lipooxigenazei și al migrării leucocitare, spre focarul inflamator și numai cu intensitate mai mică, inhibitor al ciclooxigenazei.

— Acțiunea analgezică locală datorată în parte antagonismului cu bradikinina și, în parte acțiunii de stabilizare a membranelor, este discutată la capitolul despre medicamentele analgezice.

2.2.1. Rolul inhibiției sintezei prostaglandinelor și funcțiilor neutrofilelor

În 1971, Vane și colaboratorii sînt primii cercetători care observă capacitatea de inhibiție a sintezei de prostaglandine, de către substanțele AINS, respectiv inhibiția ciclooxigenazei. Datorită acestui fapt, se explică atît efectele terapeutice majore, cît și cele secundare toxice, într-un cuvînt aspectele unitare ale întregului grup de AINS (372). Ele au următoarele caracteristici :

— sînt medicamente variate ca structură chimică și intensitate de acțiune ; au indicații clinice și eficacitate similară, inclusiv în cazul PR ;

— intensitatea acțiunii lor antiinflamatoare este paralelă cu cea a inhibiției ciclooxigenazei *in vivo ;*

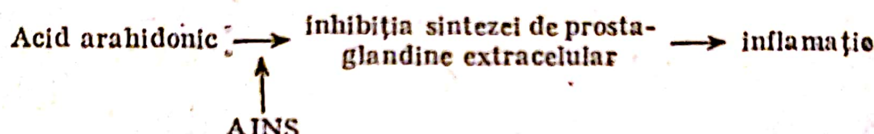
— concentrațiile serice de medicament liber și care dau efectele terapeutice sînt compatibile cu cele necesare inhibiției ciclooxigenazei.

Inhibiția ciclooxigenazei prin aspirină este ireversibilă din cauza acetilării enzimei. Pentru a-și relua activitatea enzima trebuie resintetizată ; de aceea trombocitele își încetează activitatea agregantă, pentru că nu pot regenera ciclooxigenaza. Celelalte AINS sînt inhibitori reversibili ai enzimei ; după îndepărtarea medicamentului, enzima își reia activitatea. În ceea ce privește lipooxigenaza, marea majoritate a substanțelor AINS

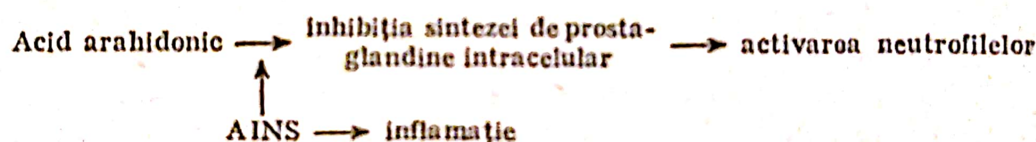
nu au acțiune asupra ei, cel puțin în dozele terapeutice uzuale ; mai mult, se pare că blocajul ciclooxigenazei determină în mod compensator o creștere a activității pe calea lipooxigenazei (379). Hormonii glucocorticoizi, care au efect antiinflamator mult mai intens decît AINS, acționează mai precoce în metabolismul eicosanoizilor, inhibînd fosfolipaza A_2, ceea ce blochează concomitent ambele căi metabolice.

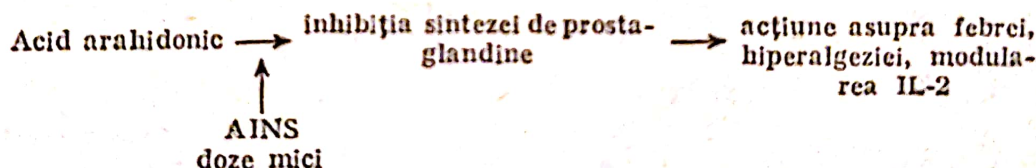
Ipoteza clasică presupune că AINS acționează prin inhibiția sintezei de prostaglandine extracelulare și impiedică astfel efectele proinflamatoare ale acestora. Totuși, deoarece calea lipooxigenazei care produce leucotrienele, cu influență majoră asupra chemotactismului și activării neutrofilelor nu este influențată de majoritatea produselor AINS cunoscute, trebuie să se recurgă la o explicație alternativă (fig. 2.6). Aceasta ar putea consta în faptul că AINS ar putea acționa prin inhibiția intracelulară a sintezei de prostaglandine, împiedicînd astfel activarea neutrofilelor. Mecanismele prin care prostaglandinele acționează la nivel celular, sînt relativ cunoscute (276) ;

— *Ipoteza clasică :*



— *Ipoteze alternative :*





— factori de complement

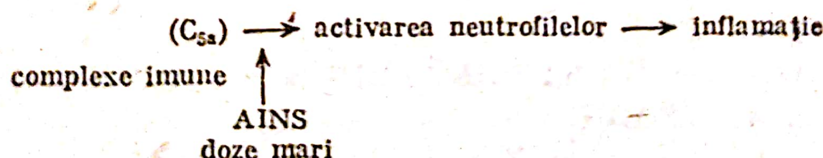


Fig. 2.6. — Modul de acțiune al AINS (Weissman — 469).

— prostaglandinele din seria E cresc concentrația de AMP ciclic în majoritatea celulelor și mai ales în cele care participă la procesul inflamator ;

— prostaglandinele din seria F cresc concentrația de GMP ciclic, fără să influențeze pe cea de AMP (Goldberg, conceptul controlului bidi-

recțional al reglării celulare). Creșterea concentrației de AMP ciclic are consecințe antiinflamatoare și imunodeprimante : inhibarea activării limfocitelor T prin antigene, inhibarea sintezei de anticorpi din plasmocite, inhibarea eliberării de histamină și enzime lizozomale din mastocite, fagocite și polimorfonucleare și o acțiune antichemotactică. Dar, urmînd acest lanț se poate ajunge la o situație paradoxală ; prostaglandinele din seria E, prin intermediul concentrației de AMP, au efecte antiinflamatoare, deci administrarea de AINS, care blochează sinteza lor, ar trebui să aibă efecte proinflamatoare.

În afară de cele menționate anterior, mai intervin și alte mecanisme (220) :

— salicilatul de sodiu are acțiune antiinflamatoare, de intensitate similară cu cea a aspirinei, dar capacitate mult mai mică de inhibare a sintezei de prostaglandine ;

— dozele mici de aspirină, și de alte AINS, inhibă intens sinteza de prostaglandine *in vivo* și *in vitro*, dar pentru o acțiune antiinflamatoare eficace clinic, sînt necesare doze de medicament de cîteva ori mai mari.

S-a demonstrat că acțiunea antiinflamatoare a dozelor terapeutice (mari) de AINS se exercită prin intermediul blocării activării neutrofilelor (2, 470, 372, 266). Această inhibiție este independentă de metabolismul prostaglandinelor și interesează trei funcții majore ale neutrofilelor : agregarea și aderența lor la endoteliu, eliberarea de radicali liberi de oxigen și eliberarea de enzime proteolitice. Se presupune că AINS intervin precoce în momentul cuplajului dintre stimulii care induc activarea neutrofilelor și mediatorii acesteia. Primul mediator cunoscut al acestui cuplaj este creșterea concentrației intracelulare de calciu, care este blocată prin acțiunea AINS ; ulterior are loc creșterea concentrației intracelulare de AMP. Datorită lipofiliei lor, AINS pătrund în membrana celulară, unde ar putea acționa în momentul cuplajului dintre stimuli și receptorii pentru aceștia.

În concluzie, se apreciază că efectele antiinflamatoare ale AINS nu pot fi explicate în întregime prin capacitatea lor de inhibiție a sintezei prostaglandinelor și, cel puțin parțial, aceasta ar putea fi datorată și unor acțiuni directe, asupra activării neutrofilelor (1, 2).

2.3. PROBLEME DE FARMACOCINETICĂ ȘI FORME DE ADMINISTRARE

2.3.1. În majoritatea cazurilor, substanțele de tip AINS se administrează pe cale orală. Toate AINS sînt bine absorbite din tractul gastrointestinal, indiferent de clasa lor chimică (245). Absorbția are loc predominant în stomac și partea superioară a intestinului subțire. Spre deosebire de alte medicamente, absorbția celor de tip AINS nu este influențată în mod semnificativ de alimentele ingerate ; cel mult, absorbția poate fi întîrziată (și deci și momentul apariției acțiunii), dar cantitatea totală de medicament absorbită și, respectiv, concentrațiile serice nu sînt influen-

ţate (217, 405). Un exemplu neobişnuit este cel al proquazonei, a cărei absorbţie este accelerată de alimente (472).

S-a discutat mult despre influenţa pe care o exercită administrarea concomitentă de medicamente antiacide. Studii recente au arătat că, excepţie făcînd aspirina, ai cărei parametri de eliminare urinară pot fi influenţaţi prin administrarea de antiacide, pentru majoritatea celorlalte AINS aceste interacţiuni nu au relevanţă clinică. Astfel, nu are importanţă asocierea indometacinului, piroxicanului, acidului tiaprofenic, aspirinei şi acidului flufenamic cu hidroxidul de aluminiu ; de asemenea, asocierea ketoprofenului cu fosfatul de aluminiu, sau a telmetinului cu hidroxidul de aluminiu şi magneziu. Se constată însă scăderea absorbţiei indometacinului în cazul asocierii cu un amestec de carbonat de magneziu şi hidroxid de aluminiu şi magneziu (472) şi a diflunisalului cu hidroxidul de aluminiu. Alţi factori care ar putea avea influenţă asupra ritmului de absorbţie sînt efortul fizic (prin întîrzierea evacuării gastrice), repausul (accelerează evacuarea) sau medicamentele de tip metoclopramidă (întîrzie evacuarea) (217).

2.3.2. După absorbţie are loc creşterea progresivă a concentraţiilor sangvine (56, 219) şi în cursul acestei faze se face distribuţia în toate compartimentele corpului, metabolizarea şi, începe apoi scăderea concentraţiilor fie prin metabolizare, fie prin eliminare. Factorii care pot avea influenţă clinică sînt legarea de proteinele plasmatice, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea. Legarea de proteinele plasmatice este unul din factorii care contribuie la interacţiunile observate dintre AINS şi celelalte medicamente. AINS sînt caracterizate prin legarea intensă de proteinele plasmatice şi, în special, de serumalbumine ; proporţiile variază între aproximativ 75% pentru aspirină şi peste 90% pentru majoritatea celorlalte AINS (460). Acest fapt are mai multe consecinţe :

— explică volumul mic de distribuţie a AINS ;

— în general se consideră că numai medicamentul liber, aflat în plasmă, este farmacologic activ, deşi pentru unele substanţe există şi dovezi contrare ;

— în unele afecţiuni, inclusiv PR, există concentraţii scăzute de serumalbumine, ceea ce ar putea duce la concentraţii de medicament mai mici decît cele aşteptate (405).

Se consideră că există cel puţin trei situsuri de legare a medicamentelor pe serumalbumine (472) ; aceste regiuni au fost denumite situsul diazepamului, warfarinei şi digitoxinei. În funcţie de afinitatea lor chimică, medicamentele se pot lega de unul din aceste situsuri, iar după saturarea lor, de celelalte. Pentru substanţele de tip AINS cele mai importante sînt situsul diazepamului şi cel al warfarinei (fig. 2.7). Interacţiunea, respectiv deplasarea unui medicament din legăturile sale proteice de către un al doilea, are loc între legăturile care ocupă un acelaşi situs. Astfel, salicilaţii, azapropazona şi fenilbutazona deplasează anticoagulantele dicumarinice din legăturile cu serumalbumina, dar flurbiprofenul, ketoprofenul şi naproxenul nu au acest efect. Pentru ca interacţiunea să devină semnificativă clinic, este necesar ca medicamentul deplasat să aibă un

indice terapeutic mic, să fie deplasat în proporție mare și acestea să se asocieze cu alte interacțiuni în domeniul metabolizării și al eliminării (vezi secțiunea 2.5).

În cursul fazei de distribuție, concentrația sangvină de medicament este mai mare decît cea din țesuturile înconjurătoare, ceea ce creează un

Situsul *Diazepamului*	Situsul *Warfarinei*	Situsul *Digitoxinei*
Medicamente de *tip AINS*		
— Flurbiprofen (1)	— Diflunisal (3)	— Fenilbutazonă (1)
— Ibuprofen (1)	— Flurbiprofen (3)	— Diflunisal (1)
— Ketoprofen (1)		— Aspirină (1)
— Naproxen (1)		— Azapropazonă (1)
— Indometacin (1+2)		— Indometacin (1+2)
— Diflunisal (2)		— Flurbiprofen (2)
— Aspirină (2)		— Ibuprofen (2)
		— Ketoprofen (2)
		— Naproxen (2)
— *Alte medicamente*		
— Benzodiazepine	— Digitoxină	— Clortiazidă
— Cloxacilină		— Furosemid
— Glibenclamidă		— Glibenclamida
		— Sulfadimetoxină
		— Warfarină

Fig. 2.7. — Situsurile primare (1), secundare (2) și terțiare (3) de legare ale medicamentelor pe serumalbumine (472).

gradient de concentrație spre acestea și, respectiv, difuziunea în acest sens, inclusiv în lichidul și țesutul sinovial. După atingerea concentrației de echilibru și începerea scăderii celei sangvine, are loc fenomenul invers, inclusiv scăderea concentrațiilor sinoviale.

— Acid acetilsalicilic	0,2—3	— Sulindac	7—16
— Aloxipirină	7—8	— Tolmetin	2
— Benorilat	3	— Carprofen	2
— Salicilat de colină și magneziu	4—6	— Flurbiprofen	4
— Diflunisal	12—15	— Ibuprofen	2
		— Ketoprofen	2
— Azapropazonă	12	— Naproxen	14
— Oxifenbutazonă	60—70	— Pirprofen	5—8
— Fenilbutazonă	75	— Acid tiaprofenic	1—2
— Acid flufenamic	2	— Piroxicam	36—45
— Acid meclofenamic	3	— Proquazona	12
— Acid mefenamic	2		
— Acid niflumic	3		
— Diclofenac	1—2		
— Fenbufen	9		
— Indometacin	2—4		
— Lonazolac	6		

Fig. 2.8. — T 1/2 plasmatic la unele AINS (în ore) (Wagenhauser-466).

Unul din parametrii de farmacocinetică mult utilizat este timpul de înjumătățire al concentrațiilor plasmatice (T 1/2), care reprezintă panta curbei scăderii concentrației serice de medicament, în raport cu timpul (405). Valorile T 1/2 ale diferitelor AINS variază între cele cîteva zeci de minute pentru aspirină și cîteva zile pentru fenilbutazonă. T 1/2 poate să fie luat în considerație atunci cînd se face alegerea tipului de AINS și a ritmului de administrare (fig. 2.8).

2.3.3. Forme de administrare. În marea majoritate a cazurilor, substanțele AINS sînt administrate peroral (16). Aceste preparate au numeroase avantaje : facilitatea administrării, disponibilitate bună și predictibilă, stabilitate, dozaj precis etc.

Există forme de prezentare cu eliberare imediată pentru majoritatea AINS, soluții sau suspensii (de obicei pentru uz pediatric), formulări cu proprietăți efervescente (mai ales pentru aspirină).

În afara acestora se discută despre avantajele a două tipuri de preparate perorale : formele enterosolubile și cele cu eliberare întîrziată (retard). Primele sînt utilizate pentru a evita contactul cu mucoasa gastrică și a diminua astfel efectul iritant local. S-a demonstrat pentru acestea o toleranță digestivă mai bună, similară celor din cazul administrării parenterale ; nu trebuie uitat că în ambele situații efectele secundare ale AINS asupra mucoasei gastrice pot să survină datorită acțiunii lor sistemice. Formulările cu eliberare întîrziată sînt concepute în ideea producerii unei absorbții mai lente, dar mai prelungite. Aceasta se poate realiza prin scăderea ritmului absorbției (modificări ale mărimii particulelor de substanță activă, utilizarea de săruri cu solubilitate mai mică), prin controlul asupra difuziunii (includerea principiului activ într-o matrice, sau utilizarea de învelișuri care întîrzie absorbția), utilizarea de sisteme osmotice etc.

Parametrii de farmacocinetică sînt asemănători cu cei ai preparatelor obișnuite, cu unele particularități ; vîrful curbei concentrației sangvine este mai tardiv și mai turtit, concentrațiile plasmatice sînt ceva mai mici, dar pot persista mai mult de 12 ore de la administrare. Se apreciază că aceste preparate sînt bioechivalente cu cele cu eliberare imediată, dar datorită concentrațiilor sangvine mai mici atinse, ar putea avea avantaje în cazul tratamentelor de întreținere la vîrstnici și, uneori, ar avea o toleranță mai bună. Există însă, din cauza acțiunii mai lente, posibilitatea mai frecventă de supradozaj. Un alt tip de formulare este cea care îmbină o componentă cu acțiune lentă cu una cu acțiune rapidă.

Administrarea pe cale rectală, sub formă de supozitoare, are avantajul că evită metabolizarea hepatică rapidă. Parametrii farmacocinetici sînt discutați ; pentru unii autori concentrațiile sangvine obținute ar fi mai mici și cu un maxim mai tardiv, ceea ce ar permite un efect mai tardiv. S-a apreciat că multe din efectele secundare ale AINS apar și în cazul acestei forme de administrare, ceea ce confirmă natura lor sistemică (inhibiția sintezei de prostaglandine). Eficacitatea este variabilă de la un tip de preparat la altul.

Administrarea parenterală și mai ales cea intramusculară (IM) sînt utilizate pentru AINS ca și pentru celelalte tipuri de medicamente, avantajele fiind apariția mai rapidă a acțiunii (concentrații sangvine mai rapid atinse), eficacitate și, uneori, toleranță mai bună decît în cazul preparatelor administrate peroral, complianță mai bună. Sînt indicate în bolile reumatice cu caracter acut, și, în general, la începutul tratamentului cu AINS, după care se face trecerea la celelalte forme de administrare.

2.3.4. Administrarea percutantă. Am considerat necesară prezentarea într-o secțiune separată a acestei forme de administrare, deoarece, după

ce a fost utilizată timp de secole atît în practica empirică, cît și în cea medicală, atenția cercetătorilor s-a concentrat din nou asupra ei, încercînd să-i găsească criteriile de eficacitate. Fenomenul s-a manifestat nu numai în cazul medicației antireumatismale, ci și în alte domenii ale medicinii, în care au fost elaborate așa-numitele sisteme terapeutice transdermice (TTS = *t*ransdermal *t*herapeutic *s*ystems) pentru administrarea derivaților de nitroglicerină, de scopolamină, de estradiol, digitală etc.; pentru toate acestea s-a putut demonstra că în urma administrării percutanate, se obțin concentrații sangvine suficient de mari pentru a obține efecte terapeutice (75, 369).

În cazul medicației antireumatismale se discută despre două mecanisme principale de acțiune : unul local și altul sistemic.

Acțiunea locală poate fi datorată (54) fie difuziunii directe, transcutanate a medicamentului, care atinge astfel țesuturile inflamate, fie acțiunilor vasculare sau asupra terminațiilor nervoase.

Acțiunea directă pare plauzibilă mai ales pentru afecțiunile părților moi (reumatismul abarticular), dar este mai greu de admis că drogul poate atinge articulațiile mari, profunde, în concentrații suficiente pentru acțiunea terapeutică.

Acțiunea indirectă (mediată) (194) se exercită asupra vaselor sangvine cutanate și/sau asupra terminațiilor nervilor periferici. Pentru prima eventualitate se admite un rol de rezervor pentru medicament, exercitat de capilarele dermice. Pe de altă parte, datorită proprietăților sale intrinseci, medicamentul poate induce o vasodilatație locală, de obicei subiacentă ariei de aplicare, sau o vasoconstricție (cazul corticosteroizilor).

Un efect vascular suplimentar este obținut atunci cînd medicamentul este aplicat sub formă de fricțiune. Creșterea fluxului de sînge în straturile superficiale are consecințe variabile asupra celui din straturile profunde, după cum predomină efectul de furt sangvin (scăderea fluxului în ultimele) sau acțiunea vasodilatatoare a substanței. În cazul țesuturilor inflamate, unde există aproape totdeauna fenomene de vasodilatație, accentuarea acestora ar putea fi utilă în sensul unei captări și distribuții mai bune a medicamentului administrat local.

Acțiunile reflexe se exercită asupra terminațiilor nervoase locale și constau într-o fază inițială de excitație, urmată de un proces de blocaj al acestora. Suprafața de piele astfel tratată devine mai puțin sensibilă la unele tipuri de stimuli dureroși.

În sfîrșit, cel puțin pentru unele AINS (361) se admite, în urma cercetărilor cu radioizotopi, că în urma absorbției percutanate, medicamentul poate să atingă concentrații sangvine eficace terapeutic.

2.4. EFECTE SECUNDARE

De la începutul utilizării lor în clinică, s-a remarcat frecvența relativ mare a reacțiilor secundare după medicamentele de tip AINS.

Nu trebuie uitat, după cum amintește Wagenhauser (460) că nu există practic un act medical eficace lipsit de riscuri. În cazul substanțelor AINS, atît mecanismul de acțiune, cît și efectele secundare pot fi

relativ uniform explicate prin mecanismul de inhibiţie a sintezei de prostaglandine.

Diferenţele dintre diferitele tipuri de AINS nu constau în profilul reacţiilor secundare sau al celor benefice, ci în intensitatea şi durata acestora (148). În ceea ce priveşte frecvenţa lor generală, s-a observat că faţă de aspirină, la celelalte AINS există tendinţa unor frecvenţe mai mici ale reacţiilor secundare, probabil cu excepţia fenilbutazonei, oxifenilbutazonei şi indometacinului, la care frecvenţa tinde să fie mai mare. Cel mai bine tolerat pare să fie grupul derivaţilor de acid propionic, cu excepţia benoxaprofenului, care a şi fost retras din uz.

Legătura dintre doza administrată şi apariţia efectelor secundare nu este totdeauna univocă ; ea este prezentă, de exemplu, la piroxicam, dar absentă la naproxen (31). Cel puţin o parte din efectele secundare pot fi explicate prin prisma terenului biologic, respectiv a bolii pentru care sînt administrate, sau a particularităţilor de teren ale fiecărui bolnav. Astfel s-a observat (217) că în lupusul eritematos diseminat (LED) este mai frecventă hepatotoxicitatea după aspirină, sau apariţia unei reacţii meningitice de tip idiosincrazic după ibuprofen. Sindromul Sjögren este recunoscut de asemenea, ca favorizînd apariţia reacţiilor secundare medicamentoase. Markerii biologici pentru aceste reacţii secundare ar fi prezenţa anticorpilor anti-Ro şi antigenul HLA-D3. S-au notat în această boală o frecvenţă mai mare a rashului după peniciline, şi a reacţiilor secundare după sărurile de aur. De asemenea, s-a vorbit despre rolul antigenelor HLA-A_2 şi HLA-Dw_{10} în apariţia hepatotoxicităţii după aspirină.

Într-un studiu asupra relaţiilor dintre teren şi frecvenţa reacţiilor secundare după AINS, se constată următoarele (238) :

— frecvenţa globală a efectelor secundare este de 15,7% ;

— efectele secundare sînt mai frecvente la femei, la pacienţii cu vîrsta sub 31 ani şi la vîrstnici, şi la cei cu o durată a bolii (PR) între 4 şi 10 ani ;

— naproxenul, ibuprofenul şi donalginul induc efecte secundare aproape exclusiv la femei ;

— numai efectele secundare de tip gastrointestinal sînt mai frecvente la bărbaţii de vîrstă medie ;

— chiar după administrare de placebo se constată o frecvenţă de 4,25% a efectelor secundare.

Parte din aceste observaţii sînt confirmate şi de alţi autori (217) şi mai ales tendinţa mai mare de apariţie a reacţiilor secundare la femei, inclusiv de data aceasta a ulceraţiilor gastrointestinale. (Această observaţie ar putea fi rezultatul frecvenţei mai mari la femei a PR, pentru care se administrează frecvent medicamente de tip AINS, sau reflectă intervenţia unui factor de teren.)

Într-un studiu epidemiologic al efectelor secundare după AINS (464) se constată că cel mai frecvent întîlnite sînt cele de tip dermatologic şi gastrointestinal.

Tipologia efectelor secundare după AINS este extraordinar de variată. Treceri în revistă bine documentate ale acestor probleme se găsesc

la Fowler (162) și Berry (31), care le clasifică în reacții toxice majore (discraziile sangvine, efectele secundare asupra sistemului nervos central, reacțiile cutanate severe, reacțiile idiosincrazice hepatitele toxice și toxicitatea renală) și minore (efecte secundare gastrointestinale, reacții cutanate minore, exacerbarea unui astm bronșic latent etc.).

2.4.1. Discraziile sangvine de tip agranulocitoză, anemie aplastică și trombocitopenie sînt caracteristice și relativ frecvente după administrarea produșilor de tip fenilbutazonă și oxifenbutazonă (162) ; la începutul utilizării lor frecvența reacțiilor grave era mai mare, probabil și din cauza folosirii dozelor zilnice mai mari. Din cauza acestor reacții, oxifenbutazona a fost retrasă din uz, iar utilizarea fenilbutazonei este restrînsă. Agranulocitoza apare ca o reacție acută, mai frecventă la începutul tratamentului, în timp ce anemia aplastică se dezvoltă mai frecvent insidios și în cursul tratamentelor prelungite. Aceste tipuri de reacții secundare sînt mai frecvente la femeile în vîrstă. Frecvențele lor relative de apariție sînt de o reacție discrazică sangvină gravă la 150 000 pacienți-luni de tratament și de un caz letal din cauza lor la 250 000 pacienți-luni.

După indometacin reacțiile hematologice sînt mai puțin frecvente decît în cazul primelor două substanțe și includ aceleași tipuri. Cele mai sigure substanțe AINS din acest punct de vedere, sînt derivații de acid propionic. În literatură nu sînt citate decît cazuri izolate de astfel de reacții care, față de larga utilizare a acestor produși, nu au o semnificație de gravitate. După aspirină s-a observat ocazional trombocitopenie reversibilă ; în mod similar, după fenamați au fost semnalate trombocitopenii și leucopenii de tip autoimun. În sfîrșit, reacții hematologice rare au fost comunicate după diclofenac și piroxicam, la fel, fără semnificație deosebită, dată fiind prescrierea largă a acestor substanțe.

2.4.2. Efectele secundare asupra sistemului nervos central sînt caracteristice după administrarea salicilaților și a indometacinului (162).

După indometacin au fost constatate cefalee, vertij, somnolență, stări de depresiune, tinnitus, scăderea auzului, care sînt reversibile la întreruperea administrării ; mai rar au fost observate fenomenele psihiatrice, inclusiv fenomene de depersonalizare.

În cazul salicilaților fenomenele secundare sînt dependente de doză, fiind rar întîlnite la salicilemii mai mici de 20 mg%. Primele simptome sînt tinnitus și scăderea auzului, iar ulterior apar cefalee, grețuri, vărsături, confuzie mintală, hiperventilație etc. ; la vîrstnici și mai ales după tratamentele prelungite, scăderea auzului poate deveni definitivă.

După celelalte AINS, efectele secundare care afectează sistemul nervos central sînt mai rar observate și de mai mică intensitate.

2.4.3. Reacțiile idiosincrazice sînt tipic observate după aspirină (Fowler — 162) și pot îmbrăca 3 aspecte clinice : reactivarea unui astm bronșic, reacție urticariană și edemul angioneurotic. Aceste manifestări sînt mai frecvente la bolnavii cu antecedente de alergie nemedicamentoasă.

Unii autori (371) au observat prezența hipersensibilității la aspirină, mai frecvent la bolnavii la care există asocierea de rinosinuzită cronică,

astm bronşic şi polipoză nazală. Se sugerează că la bolnavii cu astm bronşic permeabilitatea bronşică depinde în mod esenţial de existenţa unor concentraţii adecvate de prostaglandine ; inhibiţia sintezei acestora prin administrarea de AINS permite predominanţa acţiunii leucotrienelor şi, respectiv, a efectului bronhoconstrictor.

În afara aspirinei, reacţii de hipersensibilitate şi exacerbarea astmului bronşic au mai fost întîlnite după administrarea de zomepirac, ceea ce a dus la retragerea din uz a preparatului.

În situaţiile de hipersensibilitate la aspirină, unii autori au recomandat administrarea de fenamaţi (162), dar nici aceştia nu dau o siguranţă absolută.

2.4.4. Reacţiile cutanate grave după administrarea de AINS cuprind eritemul polimorf, eritemul exsudativ multiform (sindromul Stevens-Johnson), epidermoliza necrozantă subacută (sindromul Lyell), reacţiile de fotosensibilitate. Acestea sînt trecute în revistă de Fowler (162) şi, mai recent, de Fenner (149). Încercînd să tragă nişte concluzii generale privind factorii de risc pentru apariţia lor, ultimul le formulează astfel :

— prezenţa structurii pirazolice în substanţele AINS creşte mult riscul apariţiei acestor reacţii, indiferent de celelalte proprietăţi fizico-chimice, farmacocinetice şi metabolice ;

— în orice clasă chimică, lipofilia moleculei este un alt factor de risc ;

— doza zilnică administrată şi caracterele farmacocinetice nu sînt importante ;

— reacţiile de fotosensibilitate şi fotoalergice sînt legate de structura oxicamilor ;

— aceste reacţii cutanate grave pot apărea, în principiu, după administrarea oricăruia din produşii AINS, indiferent de proprietăţile fizico-chimice sau farmacologice ale acestora ;

— unii autori consideră că există un teren imunogenetic particular ;

— nu există nici un raport între mecanismul de acţiune ale AINS (inhibiţia sintezei de prostaglandine) şi cel al apariţiei acestor reacţii.

Cîteva cuvinte despre frecvenţa şi tipul acestor reacţii cutanate grave în diferitele clase de AINS (149, 162) :

— în grupul salicilaţilor aceste reacţii sînt în general rare, spre deosebire de cele minore (urticarie, purpură) care sînt relativ frecvente. Singurul incriminat este diflunisalul, după care au fost descrise rare cazuri de sindrom Stevens-Johnson ;

— în grupul fenamaţilor, reacţii de tip exantem şi cîteva cazuri de eritem polimorf au fost observate după acidul meclofenamic ;

— dintre derivaţii de acid acetic heteroarilic, indometacinul a fost urmat rareori cu reacţii grave, în ciuda utilizării sale extensive. În schimb, după sulindac au fost constatate mai multe cazuri de eritem polimorf şi epidermoliză necrotică subacută. Din punctul de vedere al frecvenţei acestora, sulindacul se află alături de benoxaprofen, pe primul loc. De asemenea, frecvenţe relativ mari ale acestor reacţii sînt observate după zomepirac ;

— grupul derivaților de acid fenilacetic sau eterogen. Diclofenacul a fost înregistrat rar cu astfel de reacții, deși este larg utilizat. În schimb, ele au fost constatate mai frecvent după alclofenac (retras din uz din 1979) și fenclofenac ; pentru ultimul frecvențele sînt similare cu cele întîlnite după derivații pirazolați ;

— în clasa derivaților de acid propionic, un singur produs este incriminat și anume benoxaprofenul. Pentru ceilalți produși, apariția acestor reacții este doar episodică ;

— printre oxicami, reacțiile cutanate grave sînt observate sporadic, cu excepția isoxicamului, după care au fost înregistrate frecvent și uneori cu evoluție letală, ceea ce a determinat retragerea produsului din uz ;

— grupul derivaților pirazolați ocupă un loc aparte, printre celelalte AINS. Structura lor chimică este singura care a putut fi corelată cu apariția reacțiilor cutanate. Numai pentru fenilbutazonă și oxifenbutazonă au fost descrise în literatură mai mult de 150 de cazuri de eritem polimorf și epidermoliză buloasă subacută. Apariția lor este mai frecventă în cazul dozelor mari și are loc de obicei în primele săptămîni de tratament.

În afara acestor reacții cutanate grave, substanțele de tip AINS sînt urmate și de efecte secundare cutanate minore, cu o frecvență de aproximativ 0,8%. Acestea includ (3) : erupții cutanate variate (maculo-papulare) urticarie, prurit și mai rar angioedem, alopecie etc. și pot fi întîlnite după oricare din produșii AINS, fără caracteristici semnificative de frecvență.

2.4.5. **Hepatotoxicitatea.** Hepatitele medicamentoase sînt printre cele mai frecvente cauze de icter ; din acest punct de vedere AINS se înscriu rar drept factori etiologici. Au fost observate (31) relativ frecvent la bolnavii cu PR în cursul tratamentului cu AINS creșteri ale transaminazelor serice, fără o semnificație deosebită. De asemenea, în aceeași situație, creșteri moderate ale fosfatazelor alcaline, care sînt însă considerate în cadrul comportamentului reactanților de fază acută. Tot la acești bolnavi există posibilitatea unei afectări hepatice proprii mai ales în formele severe de PR, fără legătură cu tratamentul administrat. Hepatitele medicamentoase propriu-zise pot fi de tip citolitic, sau colangitic. Pe primul loc ca frecvență se situează feprazona (aproximativ un caz la 11 300 bolnavi tratați), urmată de sulindac, benoxaprofen și fenclofenac (aproximativ 1/34 000—1/69 000). Cu frecvența mult mai mici au fost descrise hepatite medicamentoase după flurbiprofen, diclofenac, azapropazonă (1/110 000—1/218 000) sau diflunisal și piroxicam (1/760 000). O situație cu totul particulară o are și în acest caz fenilbutazona, după care, pînă în 1975 au fost observate 41 cazuri de hepatită medicamentoasă ; acestea predomină la femeile peste 45 de ani și după administrarea dozelor mari. Icterul poate fi de tip hepatocelular (grav) sau colestatic (cedează de obicei spontan la întreruperea tratamentului).

2.4.6. **Efectele secundare gastrointestinale.** Fenomenele de toxicitate gastrointestinală sînt importante prin frecvența lor mare, prin mecanismele implicate în producerea lor, ca și posibilitățile de profilaxie și/sau tratament. Recent se apreciază (338) că cele mai frecvente fenomene se-

cundare care determină întreruperea administrării medicamentelor de tip AINS, sînt cele legate de tractul gastrointestinal. Acestea pot fi simptomatice (durere epigastrică, dispepsie, grețuri, senzație de disconfort abdominal, hemoragii digestive) sau asimptomatice (evidențiate radiologic și mai ales gastroscopic : eroziuni gastrointestinale, ulcerații, microsîngerări, anemie hipocromă). De altfel, utilizarea pe scară largă a endoscopiei digestive a arătat frecvențe ale leziunilor gastrointestinale mult mai mari decît cele cunoscute. Medicamentele de tip AINS pot determina chiar în primele 24 de ore de la administrare, hemoragii subepiteliale gastrointestinale. În următoarele 1—2 săptămîni apar eroziunile și ulcerațiile gastroduodenale. Este interesant de remarcat (338) că ulterior, în cursul administrării între lunile 1 și 3, ulcerațiile și eroziunile superficiale pot dispărea parțial, ca urmare a unor mecanisme de adaptare locală a mucoasei gastrointestinale, la continuarea administrării de AINS. În ansamblu se apreciază că hemoragia gastrointestinală poate surveni oricînd în cursul administrării AINS și teoretic, după oricare din acești produși ; cel puțin 1% din aceste hemoragii pot fi masive.

Pentru a înțelege mecanismul de producere al acestor fenomene secundare, trebuie spuse cîteva cuvinte despre mecanismele de apărare ale mucoasei gastrice. În 1978 Ribert și colab. introduc conceptul de citoprotecție gastrică, ce constituie un mecanism de apărare al mucoasei gastrice și intestinale față de inflamație și necroză, atunci cînd este supusă acțiunii unor agenți nocivi ; acțiunea este independentă de cea exercitată asupra screției gastrice (128) și are loc prin intermediul prostaglandinelor secretate local. Există mai multe mecanisme protectoare (Ress și Shorrock, 338) :

— pătura de mucus gastric, care conține și bicarbonat și care menține un gradient de pH între lumenul gastric și suprafața celulelor (pH intraluminal acid, pH la suprafața celulelor 7—8) ;

— stratul de celule epiteliale care acționează un mecanism de apărare, datorită modificărilor fazice ale părții apicale ale membranei celulare, joncțiunilor intercelulare și prezenței fosfolipidelor de membrană. Prin toate acestea se asigură protecția celulelor față de ioni H^+ care au depășit bariera mucoasă prin retrodifuziune. Se mai adaugă existența unui *turnover* rapid al acestor celule epiteliale, ca și o mare capacitate de migrare, care le permite acoperirea rapidă a unei breșe ivită în stratul epitelial ;

— pătura de mucus care conține și celula deja lizată și fluxul pasiv de bicarbonat previn expunerea la acid a celulelor neoformate și favorizează reepitelizarea ;

— fluxul sangvin din mucoasa gastrică este important pentru toți factorii precedenți și pentru îndepărtarea ionilor H^+ retrodifuzați.

Prostaglandinele de tip E_1 și E_2 stimulează acțiunea tuturor acestor mecanisme.

Medicamentele de tip AINS acționează prin două mecanisme principale în apariția ulcerațiilor gastrointestinale :

— acțiunea iritantă locală ;

— acţiunea sistemică dobîndită prin inhibarea sintezei de prostaglandine.

Acţiunea locală directă se exercită prin distrugerea barierei mucoase şi expunerea epiteliului subiacent la acţiunea ionilor H^+ proveniţi din retrodifuziune. Datorită mediului gastric acid, aspirina difuzează uşor în celule, unde ar putea acţiona prin intermediul decuplării fosforilării oxidative. Acest tip de acţiune este dependent de pH (409).

Acţiunea sistemică se datoreşte inhibiţiei sintezei de prostaglandine. Prostaglandinele, mai ales cele din seria E (PGE_2) inhibă secreţia gastrică acidă şi contribuie la menţinerea păturii de mucus (148) ; ele cresc ciclul de viaţă al celulelor din mucoasă, care secretă mucusul. După administrarea de AINS (şi inhibiţia prostaglandinelor) se constată o creştere a migraţiei celulare din zona proliferativă a mucoasei spre suprafaţă, precum şi accentuarea exfolierii acestor celule (193).

Pe de altă parte, în cursul administrării prelungite de AINS intervine un mecanism adaptativ de creştere a proliferării acestor celule, ceea ce compensează pierderile iniţiale.

În sfîrşit, prin inhibiţia ciclooxigenazei, fluxul metabolic al acidului arahidonic este deviat compensator pe calea lipooxigenazei ; dintre produşii acesteia, mai ales LTC_4 a fost incriminată în producerea leziu-

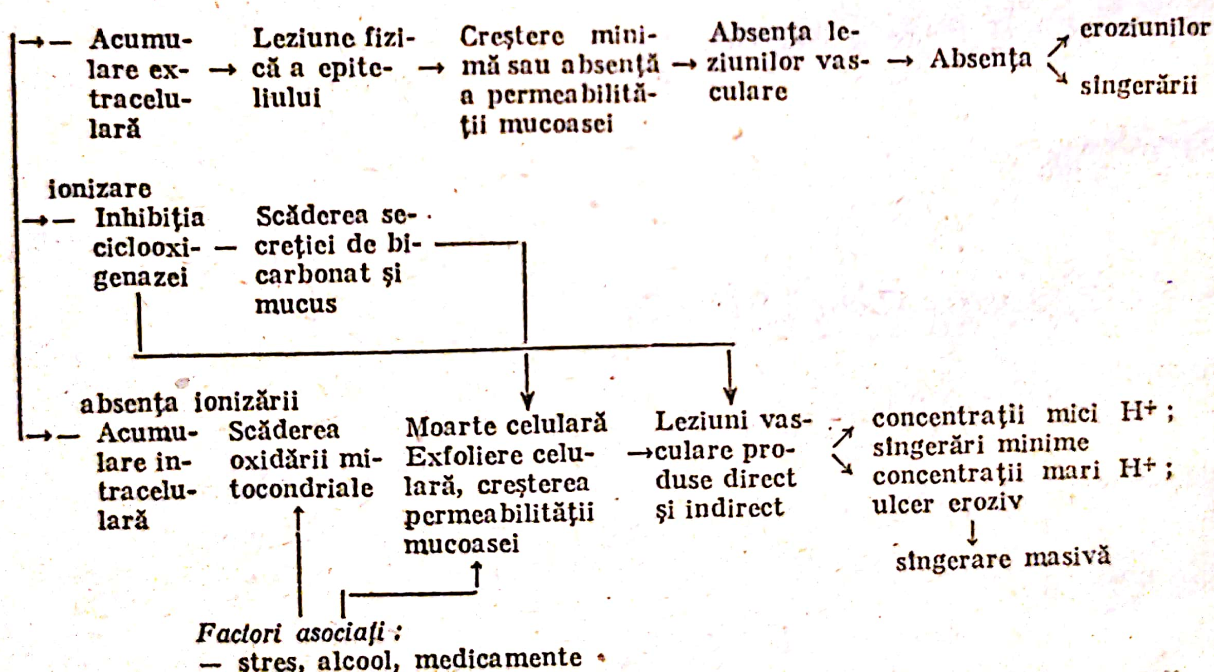


Fig. 2.9. — Mecanismul producerii leziunilor gastrointestinale prin AINS (Haller, 193).

nilor mucoasei (Brune, 13). La apariţia hemoragiilor gastrointestinale contribuie în mod evident şi acţiunea aspirinei asupra trombocitelor şi respectiv asupra hemostazei. Importanţa relativă a unuia sau altuia din aceşti factori, depinde de medicamentul administrat. O privire de ansamblu a mecanismului de producere a leziunilor gastrointestinale este prezentată în fig. 2.9.

Un al doilea tip de mecanism patogenetic privește mai ales constituirea ulcerațiilor intestinale după indometacin. În acest caz se va ține seama și de importanța ciclului enterohepatic al substanței (13). S-a arătat că medicamentul traversează mucoasa intestinală, indiferent de calea de administrare. Ajuns în ficat, este conjugat cu acidul glucuronic, iar conjugatul este eliminat prin bilă în intestin, unde este rehidrolizat, substanța activă fiind reabsorbită. Datorită acestei recirculări enterohepatice, suprafața mucoasei intestinale este supusă acțiunii prelungite a produsului, ceea ce explică frecvența mai mare a ulcerațiilor intestinale.

Fenomenul a putut fi demonstrat experimental, la animale. Atunci cînd acestea sînt hrănite *ad libitum* și li se administrează doze aproape letale de indometacin, după 24 ore cantități foarte mici de substanță sînt găsite în urină și aproape întreaga mucoasă intestinală este ulcerată. La animalele ținute flămînde două zile înainte și o zi după administrarea aceleiași doze de medicament, acesta este găsit în proporție mai mare în urină, iar mucoasa intestinală are foarte puține leziuni. Concluzia interesantă a autorilor, care au făcut acest experiment în contradicție cu practica clinică obișnuită, este că prin post s-a redus importanța recirculării enterohepatice a medicamentului și, în acest fel, gradul de lezare a mucoasei intestinale.

În sfîrșit, un al treilea tip de efecte secundare digestive de data aceasta minore (31) sînt tulburările de tranzit intestinal. Acestea pot fi întîlnite după ketoprofen, naproxen, acid flufenamic, acid mefenamic, flurbiprofen, sulindac și acid tiaprofenic și în general, cedează la scăderea dozei sau încetarea administrării.

Posibilitățile de profilaxie și tratament ale leziunilor gastrointestinale produse de AINS, sînt variate. Dintre antiacidele obișnuite, Brune apreciază rolul celor care conțin hidroxid de aluminiu și care ar avea capacitatea să stimuleze eliberarea de prostaglandine în mucoasa gastrică și să neutralizeze astfel efectele adverse ale AINS.

Alți autori propun sucralfatul (366) datorită acțiunii de stimulare a mecanismelor locale de apărare, sau emeprazolul, care este unul din cei mai puternici inhibitori cunoscuți ai secreției acide, și posibil și cu acțiune citoprotectoare, datorită grupărilor SH. Autorii japonezi (209) propun administrarea de L-glutamină în doze de 2—4 g/zi, în scop profilactic sau curativ. Au fost utilizați antagoniștii receptorilor H_2 de tip cimetidină (tagamet) atît pentru tratamentul leziunilor constituite, cît și profilactic, la bolnavi cu risc crescut (antecedente de ulcer gastroduodenal, hiperaciditate, femei peste 65 de ani) (338).

Achiziția cea mai recentă în acest domeniu este utilizarea unui analog sintetic al PGE_1, misoprostolul (409). Medicamentul are acțiune antisecretoare gastrică și de protecție a mucoasei gastrice, inhibînd secreția gastrică bazală, nocturnă și stimulată. Inhibiția, dependentă de doză și persistentă aproximativ 7,5 ore, s-ar datora interacțiunii medicamentului cu un receptor specific pentru prostaglandine, existent în mucoasă.

Acțiunea protectoare a mucoasei gastrice se exercită prin stimularea mai multora din mecanismele de apărare : integritatea barierei mucoase,

creșterea sau menținerea fluxului sangvin în mucoasă, creșterea secreției în mucus și bicarbonat. Din punct de vedere clinic, administrarea de misoprostol (în doze mici, de ordinul a 200 μg, de 2—3 ori pe zi) asigură protecția mucoasei gastrice la 67% din bolnavii tratați cu aspirină ; fenomenul se manifestă chiar și în condițiile continuării administrării de aspirină.

Mecanismul de protecție se extinde și asupra celorlalte tipuri de AINS. Mai mult, în studiile făcute, misoprostolul are și acțiune curativă asupra leziunilor deja constituite. În ambele situații, eficacitatea sa este cel puțin egală, dacă nu superioară celei a antagoniștilor de receptori H_2.

2.4.7. **Efecte secundare renale.** Prostaglandinele sînt importante pentru funcția renală. Mai ales PGE_1 și PGE_2, care intervin prin mai multe mecanisme (126) :

— acțiune vasodilatatoare puternică, care ajută la menținerea fluxului sangvin renal și respectiv, a filtratului glomerular ;

— inhibiția resorbției ionului de Na^+, mai ales în tubii contorți și nefronul distal.

Medicamentele de tip AINS pot fi urmate de două tipuri de efecte secundare renale :

— scăderea fluxului sangvin renal și a filtratului glomerular cu insuficiență renală acută, uneori și cu necroză papilară acută ;

— sindrom nefrotic (mai rar).

În afara inhibiției ciclooxigenazei, AINS acționează prin capacitatea de a provoca retenție hidrosalină (371) și prin accentuarea efectului hormonului antidiuretic, prin intermediul controlului exercitat asupra fluxului sangvin cortical, și posibil prin intermediul unor acțiuni directe asupra tubului renal (245).

Medicamentele AINS determină modificări ale hemodinamicii renale cu răsunet clinic, mai frecvent în situațiile în care rinichii sînt fie afectați, fie în situație de stres funcțional. Astfel de împrejurări în care există factori de risc pentru utilizarea AINS sînt (126, 371, 249, 148) : administrarea de diuretice asociată cu restricția ingestiei de sare, insuficiența cardiacă congestivă, ciroza hepatică decompensată portal și parenchimatos, boli renale glomerulare, hemoragii importante care dau hipotensiune arterială, hipertensiune arterială severă, vîrsta înaintată.

Doza de AINS administrată este importantă la vîrstnici. În condițiile clinice menționate, după administrarea de AINS are loc o scădere bruscă a funcției renale, din cauza scăderii fluxului sangvin și respectiv a filtratului glomerular, însoțită sau nu de necroză papilară acută. Fenomenele clinice sînt complet reversibile după întreruperea administrării de AINS.

Rolul leziunilor renale preexistente este subliniat într-un mediu pe 300 de bolnavi cu glomerulonefrită și nefrită lupică ; la 25% din ei au fost consemnate efecte secundare renale după administrarea de indometacin și ibuprofen (249). Potrivit altor cercetări, în nefrita lupică (162) administrarea de aspirină determină scăderea filtratului glomerular cu aproximativ 58%. Fenomene similare au fost observate după ibuprofen, naproxen, fenprofen. Interesant este faptul că histologic, în aceste cazuri au fost observate atît leziuni glomerulare, cît și tubulare acute.

Sindromul nefrotic indus de AINS este de obicei reversibil după întreruperea administrării (162), dar poate necesita uneori instituirea dializei renale. Leziunile histologice cuprind infiltrate limfocitare interstiţiale, leziuni degenerative tubulare şi leziuni glomerulare minime. A fost observat după administrarea de fenoprofen, indometacin, naproxen, tolmetin, fenclofenac etc. Vindecarea poate fi grăbită prin administrarea de corticosteroizi (126).

Într-un studiu publicat pe 10 astfel de bolnavi (478) se constată că la 7 din ei existau anterior administrării de AINS grade variate de insuficienţă renală. La toţi bolnavii s-a înregistrat debutul brusc al insuficienţei renale acute, manifestat prin oligo-anurie, proteinurie masivă şi edeme ; la şase din ei a fost necesară instituirea dializei renale. La toţi bolnavii urmăriţi s-a obţinut recuperarea aproape completă a funcţiei renale într-un interval cuprins între 20 şi 56 de zile de la întreruperea administrării de AINS. Histologic, prin puncţie biopsie renală făcută la patru din ei au fost găsite leziuni de nefrită interstiţială.

Creşteri moderate, reversibile ale ureei sangvine pot fi observate relativ frecvent, după majoritatea AINS ; mai frecvent ar putea fi incriminaţi ibuprofenul, acidul mefenamic şi piroxicamul (162). Pe de altă parte, după indometacin s-a observat hiperkaliemie.

În concluzie (126), mai ales în cazul prezenţei unei hepatopatii cronice, a insuficienţei cardiace congestive, sau a nefropatiilor cronice, se recomandă evitarea administrării de AINS. Dacă utilizarea lor este imperios necesară, atunci se recomandă :

— utilizarea dozelor minime posibile, deoarece efectele renale sînt proporţionale cu doza administrată ;

— folosirea sulindacului, unul din puţinele AINS care nu influenţează funcţia renală. S-a demonstrat clinic şi experimental (31, 466) că medicamentul nu determină scăderea fluxului sangvin renal şi nici filtrarea glomerulară. Acest fenomen se datorește faptului că substanţa se administrează sub formă de sulfoxid, care este inactiv farmacologic ; în ficat are loc reducerea la sulfonă, care este metabolitul activ. Rinichiul are capacitatea conversiunii acesteia din nou, la sulfoxid inactiv. Dozele recomandate sînt de 400 mg/zi şi chiar mai mici la vîrstnici. Sulindacul nu trebuie administrat însă la bolnavii cu hepatopatii severe, deoarece în aceste situaţii pot creşte concentraţiile sangvine, care să devină toxice pentru rinichi, ca şi în cazul oricărui alt AINS (126).

Pentru a monitoriza interferenţa AINS cu funcţie renală s-a propus (117) dozarea de N-acetil-beta-glucozaminidază (NAG), o enzimă lizozomală din epiteliul tubilor renali. Apariţia unei creşteri a concentraţiilor urinare de NAG, care are semnificaţia unei toxicităţi tubulare, în afară de AINS a fost observată şi după administrarea de Myocrisin.

2.4.8. **Alte fenomene secundare.** Se cunoaşte efectul de inhibiţie al ciclooxigenazei trombocitare, exercitat de toate substanţele AINS, dar mai accentuat după aspirină, deoarece aceasta determină inactivarea ireversibilă prin acetilare a enzimei. Rezultă un deficit de agregare al trombocitelor şi o modificare minimă a timpului de sîngerare. Clinic, aceasta

poate contribui la pierderile de sînge provocate prin fenomenele de iritație gastrointestinală sau la interacțiunea defavorabilă cu anticoagulantele perorale.

Se contraindică administrarea substanțelor AINS la bolnavii cu deficit eritrocitar de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, din cauza riscului de hemoliză (371).

S-a mai discutat în literatura de specialitate că majoritatea AINS inhibă numai una din cele două enzime ale metabolismului eicosanoizilor și anume, ciclooxigenaza. Aceasta poate avea consecințe nedorite, în sensul unei predominanțe a produșilor celei de a doua enzime (lipooxigenaza). Astfel, într-un model experimental de anafilaxie, Robinson (271) demonstrează acest lucru pentru indometacin ; la animalele sensibilizate și pretratate cu indometacin se constată o supraproducție de LTE_4 (una din componentele SRS-A) și agravarea leziunilor de anafilaxie. Se sugerează că la unii bolnavi excesul de leucotriene ar putea fi responsabil de scăderea eficacității terapiei cu AINS.

În sfîrșit, nu trebuie pierdute din vedere acțiunile posibile ale AINS asupra contractilității uterine (prin inhibiția locală a sintezei de prostaglandine), ca și asupra produsului de concepție (acțiune asupra circulației fetale) (vezi secțiunea 3.1.1).

3. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE : UNITATE ŞI DIVERSITATE

AINS constituie un grup cu o mare diversitate a structurilor chimice, în ciuda unei relative uniformităţi a mecanismelor de acţiune, a efectelor terapeutice, ca şi a efectelor lor secundare. Cea mai utilă clasificare a acestor substanţe rămîne cea în funcţie de structura lor chimică. Se disting următoarele clase mai importante de medicamente AINS (318, 477, 469, 148, 253, 205 a) :

- acizi carboxilici :
  - — derivaţi de acid salicilic ;
  - — derivaţi de acid fenamic (sau antranilic) ;
  - — derivaţi de acid fenilacetic (aril-acetic) ;
  - — derivaţi de acid propionic (aril-propionic) ;
  - — derivaţi de acid acetic (hetero-arilic) ;
  - — derivaţi de acizi indolici şi indenici ;
- acizi enolici :
  - — pirazolidindione ;
  - — derivaţi de oxicam ;
- alţi produşi nou introduşi ;
- superoxidismutaza.

Am adăugat la sfîrşitul capitolului descrierea unui produs care este complet diferit de celelalte substanţe AINS, superoxiddismutaza, deoarece aceasta acţionează tot asupra unei anumite laturi a procesului inflamator, producerea de radicali liberi de oxigen. Deşi nu acţionează prin intermediul prostaglandinelor, efectul obţinut clinic este tot cel antiinflamator. O poziţie similară este susţinută de Hart (205 a). Treceri în revistă generale asupra proprietăţilor farmacologice şi clinice ale AINS au fost făcute de Hart (205 a), Klinenberg (162), Ciobanu (78), Şuţeanu (420), Stroescu (416), Urseanu (447), ca şi unele lucrări de mai mică amploare, dar care aduc date interesante (318, 477, 460 etc.).

3.1. DERIVAȚII DE ACID SALICILIC

3.1.1. Acidul acetilsalicilic. Sinonime : Acesal, Acéticyl, Acetol, Acétosal, Acetosalin, Acetylin, Acetylosal, Acetysal, Acimetten, Acisal, Acyline, Acylpyrine, Albyl, Antidol, Apyron, Aspirin, Aspro, Asteric, Bamyl, Cardaspryl, Cetysal, Claragine, Diaforil, Disperin, Enterosarin, Finnsprin, Glucetyl retard, Istopyrin, Nobacid, Polopyrina, Primaspin, Rhonal, Ruspirin, Salacetin, Trineral 600.

Chimic : acid 2-acetoxi-benzoic (fig 3.1).

Deși a fost introdusă în clinică încă din 1899, aspirina rămîne unul din medicamentele de referință în tratamentul bolilor reumatismale și nu numai pentru acestea (vezi utilizările în cardiologia modernă). Din punct de vedere farmacologic i se descriu acțiunile analgetică, antipiretică și antiinflamatoare (416, 205 a).

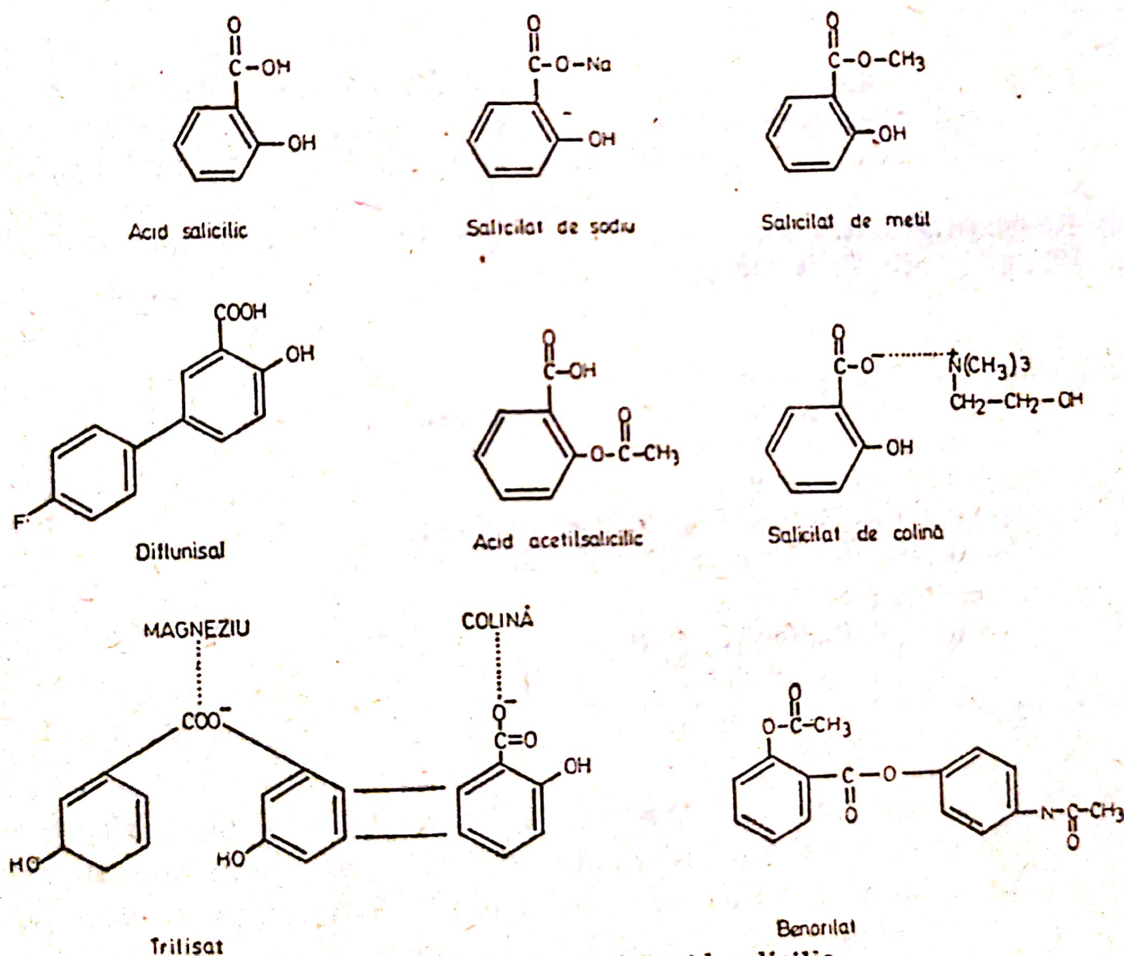


Fig. 3.1. — Derivați de acid salicilic.

Pentru acțiunea *analgetică* se admite existența unui mecanism periferic și a unuia central.

Începînd cu lucrările lui Vane și colab. (1974), se consideră că mecanismul periferic constă în inhibarea sintezei de prostaglandine, deși în prezent se pare că acest mecanism ar putea fi mai complex (vezi secțiunea 1.2).

În mecanismul central intervine acțiunea asupra centrilor hipotalamici, care explică și acțiunea *antipiretică*. Este caracteristic faptul că aceste acțiuni nu sînt însoțite de fenomenele clinice de deprimare a sistemului nervos central. Datorită mecanismului central, acțiunea antipiretică nu este specifică și se exercită indiferent de etiologia acesteia. Parțial, tot prin mecanism central se exercită și acțiunea de stimulare a respirației, care apare mai ales în cazurile de intoxicație salicilică, manifestîndu-se prin creșterea frecvenței și amplitudinii mișcărilor respiratorii. Parțial, la aceasta contribuie și acțiunile metabolice (creșterea consumului de oxigen, creșterea producției de bioxid de carbon, care ambele stimulează centrul respirator). Datorită acestora din urmă pot apărea perturbări ale echilibrului acido-bazic (alcaloză respiratorie, intra- și apoi extracelulară, compensată prin creșterea eliminărilor urinare de bicarbonați).

În cazul supradozajului, simptomele intoxicației salicilice sînt dependente de concentrațiile sangvine; la aproximativ 35 mg% apare hiperventilația, la 50 mg% hiperpnee accentuată. În cursul administrării dozelor mari și/sau prelungite, se poate observa deprimarea centrilor vasomotori bulbari, cu colaps circulator și paralizie respiratorie de tip central. Din punct de vedere metabolic, după alcaloza respiratorie apare o acidoză mixtă (metabolică și respiratorie). În cazul administrării unor doze mari (4 g/zi) se observă hemoliză moderată, mai ales la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază și scăderea duratei de viață a eritrocitelor; la sindromul anemic contribuie și microsîngerările din mucoasa digestivă. De asemenea, chiar după o singură doză de aspirină se observă inhibiția funcțiilor trombocitare pentru mai multe zile (inhibiție ireversibilă a ciclooxigenazei trombocitare, care nu poate fi înlocuită).

Aspirina se absoarbe bine din stomac și prima parte a intestinului subțire; concentrațiile plasmatice încep să crească după aproximativ 30 de minute și ating un maxim după 2 ore. Există mulți factori care pot influența absorbția și care au importanță clinică sau au fost utilizați pentru modificarea formei de administrare. Este vorba despre mărimea particulelor de substanță activă, ritmul de dezintegrare și dizolvare ale acestora, activitatea fizică sau repausul, timpul de evacuare gastrică și mărimea pH la suprafața mucoasei gastrice etc.

Este interesant că au fost observate diferențe de farmacocinetică, dependente de sex. Astfel (439), ritmul de absorbție este mai lent la bărbați decît la femei, iar concentrațiile sangvine maxime au aceeași diferențiere; în schimb, ritmul de eliminare urinară este mai rapid la bărbați. Acestea ar putea fi corelate cu frecvența mai mare a fenomenelor secundare observată de unii autori, la femei.

Absorbția substanței se face ca atare; ulterior are loc hidroliza sa la acid salicilic. T 1/2 plasmatic este scurt, fiind cuprins între 0,2 și 3 ore. Metabolizarea se petrece în ficat, prin conjugare cu glicina (acid saliciluric) fenolică sau cu acid glucuronic. Distribuția aspirinei se face din ser în toate secrețiile organismului; cantități mici sînt găsite în transpirație, bilă și materii fecale.

O proporție variabilă între 50 și 90% din substanță este legată de serumalbumine. Proporția de legare poate fi modificată prin acțiunea mai multor factori. Au fost observate modificări ale acesteia în insuficiența hepatică sau renală; de asemenea, în bolile inflamatoare în general și deci și în PR există o capacitate mai redusă de legare (330), concomitent cu scăderea concentrației de albumine serice. Aceasta poate să ducă la concentrații serice de saliciliți mai mari decît cele așteptate și respectiv un risc mai mare de toxicitate. Pe de altă parte trebuie luată în considerație și influența altor liganzi asupra legării salicilaților de albumine (182); dintre aceștia, acizii grași liberi endogeni deplasează salicilații și pot determina creșteri cu 100% ale concentrațiilor serice de salicilați liberi.

Salicilații nu se acumulează în lichidele patologice, inclusiv în lichidul sinovial; după o doză perorală unică de aspirină, concentrația maximă în acesta este atinsă după aproximativ 60—70 de minute. Concentrațiile locale scad mai rapid în cazul sinovitei reumatoide, decît în cea artrozică sau posttraumatică. De asemenea, are loc difuziunea în lichidul cefalorahidian, unde concentrațiile atinse pot să depășească pe cele sangvine (351).

Eliminarea se face predominant pe cale renală, sub formă de salicilați sau conjugați ai acestora. Ritmul de eliminare depinde de pH urinar. Alcalinizarea urinii (prin administrarea de antiacide) crește eliminarea salicilaților.

Există o listă mare de interacțiuni posibile ale aspirinei cu alte medicamente (fig. 3.2), dar din acestea numai unele au importanță cli-

Substanțe	*Efecte posibile*
— Acid ascorbic	— scăderea eliminării urinare, creșterea concentrației sangvine de salicilat;
— Acid paraaminosalicilic (PAS)	— crește riscul apariției hipersalicilemiei;
— Alcool	— risc crescut de irigație gastrică și hemoragii gastrointestinale;
— Antiacide	— creșterea eliminării urinare, scăderea concentrațiilor sangvine de salicilat;
— Anticoagulante	— risc de supradozaj al acestora, risc de hemoragii gastrointestinale;.
— Antidepresive	— concentrații sangvine crescute de nortriptilină și imipramină cu posibile efecte toxice;
— Antidiabetice perorale	— risc de hipoglicemie;
— Clorura de amoniu	— scăderea eliminării urinare, creșterea concentrației sangvine de salicilat;
— Corticosteroizi	— creșterea concentrației sangvine de salicilat, posibile reacții toxice;
— Metotrexat	— risc de potențare a efectelor toxice;
— Spironolactonă	— posibilă inhibiție a efectului natriuretic;
— Uricozurice	— posibilă inhibiție prin mecanism de competiție tubulară.

Fig. 3.2. — Interacțiuni posibile ale aspirinei cu alte medicamente (447, 416, 205a).

nică. Administrată în doze mici, aspirina are acțiune de inhibare a eliminării urinare de acid uric; în doze mari are acțiune uricozurică. În cazul asocierii cu alte AINS se observă scăderea concentrațiilor sangvine ale acestora din urmă (indometacin, diclofenac, diflunisal, neproxen, ibuprofen etc.). Asocierea cu hormonii corticosteroizi duce la concentrații

mai mici de salicilat, probabil prin efectul unei metabolizări mai intense a acestuia.

Efectele secundare apar relativ frecvent și sînt variate. Cele mai frecvente sînt fenomenele de iritație ale mucoasei gastrointestinale (pentru mecanismul de producere vezi secțiunea 2.4.6). Clinic se manifestă prin durere epigastrică, greață, vărsături, anorexie ; alteori se pot instala brusc complicații de gravitate variabilă (hemoragie gastroduodenală, perforație gastrică etc.). În ansamblu aproximativ 1/3 din bolnavii tratați nu pot tolera medicamentul din cauza acestor fenomene. Apariția leziunilor, ca și pierderile de sînge oculte după administrarea de aspirină constituie un fapt constant, care a fost demonstrat ca atare prin studiile de endoscopie. Din acest punct de vedere formele neacetilate de salicilați, administrate peroral sau parenteral, sînt mai puțin nocive. În cazul preparatelor entero-solubile, ca și al acelora administrate parenteral, riscul este mic, dar există, din cauza inhibiției sistemice a sintezei de prostaglandine. De asemenea, riscul rămîne mare în cazul formelor solubile, tamponate de aspirină.

Fenomenele secundare din partea sistemului nervos central sînt caracteristice întregului grup al salicilaților, ca și pentru indometacin. Ele sînt dependente de doza administrată și se înscriu în tabloul intoxicației salicilice. Se observă : cefalee, amețeli, tinnitus, apoi tulburări de acuitate vizuală și auditivă etc.

Reacțiile de hipersensibilitate la aspirină sînt rare, dar pot fi deosebit de grave sau fatale (secțiunea 2.4.3) ; reactivarea unui astm bronșic, reacții anafilactice, edem Quincke etc. Uneori se constată reacții de alergie încrucișată cu celelalte AINS (ibuprofen, indometacin, diclofenac, naproxen etc.). Între efectele secundare cutanate se înscriu acneea pustuloasă, care apare precoce în cursul administrării, sau erupțiile purpurice (și alte manifestări ale sindromului hemoragipar) atunci cînd predomină acțiunea asupra trombocitelor.

Mai puțin cunoscute sînt posibilele acțiuni secundare asupra uterului și produsului de concepție. S-a demonstrat (186) că după doze nu prea mari (1 g/zi) de aspirină, în endometru se ating concentrații de salicilat suficient de mari pentru a fi eficace în inhibiția sintezei de prostaglandine locale, ceea ce poate avea consecințe nedorite asupra motilității uterine sau în apariția unor malformații fetale cardiovasculare (ductul arterial).

Este cunoscută capacitatea altor substanțe de tip analgezic de a induce leziuni renale (nefropatia fenacetinică). Într-un studiu (6) privind administrarea aspirinei pe termen lung (limite 4—40 ani) nu s-au constatat însă apariția unor leziuni renale similare.

În sfîrșit, trebuie reamintită hepatotoxicitatea salicilaților la bolnavii cu LED sau artrită cronică juvenilă (477) (secțiunea 2.4.5). În ultima situație creșterea transaminazelor serice este întîlnită la 40% din bolnavii tratați, este dependentă de doză și este reversibilă (408).

În toate formele de boli reumatismale, aspirina își are un loc în terapie fie ca medicație unică, fie ca medicament adjuvant. Dacă este tolerată, poate fi utilizată în reumatismul articular acut, sau în artroze, în criza de gută, în poliartrita reumatoidă sau în artritele seronegative, cu

scopul principal de a calma durerea. În episoadele dureroase pasagere, aspirina este administrată în doze mici de 1—1,5 g/zi, dar pentru a avea acțiune antiinflamatoare sînt necesare doze mai mari, care să dea salicilemii de circa 20 mg%₀ (în jurul a 4 g/zi). Principial este indicată doza minimă care permite obținerea și menținerea efectului terapeutic. Experiența a arătat că puțini bolnavi pot tolera tratamentul cu 4—6 g/zi timp de mai multe săptămîni ; există tendința de a se renunța la dozele mari antiinflamatoare, pentru dozele mici analgetice. În scop antiinflamator se utilizează alți derivați, mai ales derivații acidului propionic, care sînt mai bine tolerați.

Forme de prezentare (218, 205 a). Deși există mai multe forme de prezentare ale aspirinei, doza recomandată rămîne aceeași. Pentru a se evita iritația mucoasei gastrice s-au încercat diverse alternative de fabricație :

— comprimate simple de 300 sau 500 g ;
— aspirina calcică, în tablete efervescente ;
— comprimate enterosolubile ;
— aspirina glicinată, pentru administrarea sublinguală ;
— aspirina asociată cu hidroxid de aluminiu (Palaprin, Aloxipirine, Superpyrin) ;
— aspirina microgranulară, inglobată în metilceluloză, care-i conferă o absorbție lentă ;
— aspirina tamponată cu bicarbonat de sodiu și acid citric anhidru ;
— comprimate care conțin un nucleu de aspirină (300 mg) și un înveliș de paracetamol (250 mg), ceea ce determină o absorbție mai lentă (Sfapyrin) ;
— aspirina microîncapsulată, care dă concentrații sangvine prelungite, ceea ce permite administrarea numai în două prize zilnice (Levius).

Deși aceste alternative de fabricație oferă unele avantaje, au și inconveniente, precum creșterea eliminării urinare, creșterea costului etc.

Se apreciază că doza indicată la copii este de 80 mg/kilocorp/zi în formele cronice (boala Still). Unii autori consideră că nu trebuie depășită doza de 70 mg/kilocorp/zi. Se recomandă să nu fie depășite salicilemii de 35 mg%₀, peste care se pot instala fenomenele toxice. În reumatismul articular acut doza de 100 mg/kilocorp/zi are o acțiune rapidă asupra artritei, dar nu influențează cardita. În cazul asocierii insuficienței cardiace aspirina o poate agrava din cauza acțiunii de retenție hidrosalină. Aspirina nu se administrează bolnavilor cu antecedente de hipersensibilitate. De asemenea, se administrează cu prudență maximă la bolnavii cu antecedente de suferințe gastroduodenale sau la cei care primesc anticoagulante peroral.

Sarcina nu constituie o contrindicație absolută. După luna a 5-a ar putea fi administrată în doze și pe durate mici. În doze mari și administrate mai mult timp, ar putea prelungi gestația și travaliul.

La bolnavii cu gută, în doze mici, aspirina determină scăderea acțiunii uricozurice a probenecidului și sulfinpirazonei.

Se consideră contraindicație absolută pentru administrarea aspirinei, ulcerul gastroduodenal și existența hipersensibilității.

Dezavantajele utilizării aspirinei sînt (418) : numărul mare de comprimate care trebuie administrate, neîncrederea bolnavului într-un medicament atît de „banal", efectele secundare mai ales gastrice și faptul că aproximativ 15—16% din bolnavi nu răspund satisfăcător, sau sînt rezistenți la tratament.

3.1.2. Alți derivați salicilici. Acești compuși sînt derivați salicilați neacetilați ; prin producerea lor s-a urmărit scăderea efectelor secundare pe mucoasa gastrică, concomitent cu menținerea unui grad mai ridicat de eficacitate terapeutică. Caracterele comune ale acestui grup (408) sînt : toleranța gastrică superioară, acțiunea antiinflamatoare mai mică decît cea a produsului de bază.

• **Benorilat.** Sinonime : Benoral, Benortan, Benorlat, Salipran, Winolate.

Chimic : este un ester al acidului salicilic cu paracetamol 4-acetamido-fenil-2-acetoxi-benzoat (fig. 3.1).

Benorilatul a fost conceput în ideea că asocierea celor doi compuși micșorează toxicitatea, mai ales cea gastrointestinală, obținîndu-se o eficiență clinică cel puțin similară cu cea a aspirinei. După administrarea perorală, absorbția se face rapid, în cei doi constituenți, care își urmează căile metabolice proprii. Hidroliza se face probabil în mucoasa intestinală, deoarece în sîngele venei porte, mai mult de 90% din doza administrată este deja hidrolizată. Concentrațiile sangvine maxime sînt obținute după aproximativ o oră. Eliminarea se face renal (85%) sau prin materiile fecale. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 3 ore (460), totuși s-a observat că nivelul concentrațiilor de paracetamol tinde să fie mai mare decît după administrare izolată de paracetamol. De asemenea, durata de acțiune a produsului este mai mare decît cea a aspirinei și paracetamolului, probabil din cauza absorbției treptate și, posibil, unei stocări în țesuturile grase, de unde este eliberat treptat. La om poate fi eliberat din aceste depozite sub influența efortului fizic.

Din punct de vedere farmacologic se notează activitatea analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Nu dă fenomene de iritație gastrointestinală și pierderi de sînge oculte, care să fie clinic semnificative.

Este prezentat sub formă de comprimate de 750 mg și suspensie (10 ml = 4 g). Dozele recomandate sînt de două comprimate de trei ori/zi, sau 5—10 ml suspensie de 2 ori pe zi. Se susține opinia că medicamentul are o eficacitate similară cu cea a aspirinei, dar fără să aibă efectele secundare ale acesteia.

• **Salsalat.** Sinonime : Disalcid, Mono-gésic.

Chimic : este un dimer al acidului salicilic (acid 2-hidroxibenzoic-2-carbofenil ester).

Este caracterizat prin faptul că are solubilitate mică în sucul gastric, nu se hidrolizează și nu se absoarbe în stomac, ceea ce previne în mare măsură acțiunile iritante locale. În intestinul subțire are loc hidroliza parțială, în 2 molecule de acid salicilic ; medicamentul este absorbit rapid, sub forma inițială și ca acid salicilic. O mică parte din substanță este eliminată ca atare, iar restul ca acid salicilic glucuronoconjugat și metaboliți

ai acestuia. T 1/2 plasmatic este mai mare decît cel corespunzător al acidului salicilic, fiind situat între 3,6 și 16 ore ; concentrații sangvine terapeutice de salicilat pot persista pînă la 16 ore de la ultima priză de medicament, permițînd administrarea produsului în 2 prize zilnice.

Din punct de vedere farmacologic, spre deosebire de aspirină, nu influențează agregarea trombocitară, nu induce sîngerări gastrointestinale și nici exacerbarea unui astm bronșic. Cu toată eficacitatea clinică demonstrată, *in vitro* este un inhibitor slab al sintezei prostaglandinelor. Are aceleași interacțiuni medicamentoase ca și acidul salicilic ; antagonizează acțiunea substanțelor uricozurice, accentuează efectul anticoagulantelor și antidiabeticelor perorale. Interacționează prin competiție pentru situsurile de legare pe serumalbumine cu multe alte medicamente : penicilină, tiopental, fenitoină, sulfinpirazonă, naproxen, warfarină, metotrexat și, posibil și cu corticosteroizii. Din cauza aceluiași fenomen, deplasează tiroxina și triiodtironina, ceea ce poate interfera cu dozările acestora, dar nu influențează funcția tiroidiană. Ca și în cazul celorlalți salicilați, acidifierea urinii determină creșterea concentrațiilor sangvine, cu posibilă atingere a concentrațiilor toxice, iar administrarea de alcaline, scăderea lor.

Efectele secundare observate survin, de obicei, prin supradozaj și sînt de tip aspirinic.

Produsul este prezentat sub formă de comprimate de 500 și 750 mg. Se recomandă administrarea fracționată în 2 prize zilnice ; 2 comprimate de 750 mg sau 3 de 500 mg/zi.

Într-un studiu recent (174) se confirmă eficacitatea sa (în doze de 1,5 g×2/zi) egală cu cea a aspirinei (0,9 g×4/zi) ; cele mai frecvente motive pentru întreruperea administrării sînt tulburările auditive. Nu au fost semnalate efecte secundare gastrice importante.

- **Trisalicilatul de colină și magneziu.** Sinonime : Trilisat.

Chimic : este trisaliciliat de colină și magneziu (fig. 3.1).

După administrarea perorală au loc hidroliza și eliberarea acidului salicilic, care este rapid absorbit, atingînd concentrațiile sangvine maxime după 1—2 ore. Se elimină urinar, mai ales sub forma conjugaților cu acid glucuronic și glicină. T 1/2 plasmatic este situat între 9 și 17 ore, ceea ce permite administrarea în 2 prize zilnice.

Din punct de vedere farmacologic nu afectează agregarea trombocitară, are o toleranță gastrică superioară și are o capacitate mai mică de inhibare a sintezei de prostaglandine decît aspirina.

Este posibilă apariția fenomenelor secundare de tip aspirinic, prin supradozaj. Produsul este contraindicat la bolnavii care au hipersensibilitate la salicilați, la cei cu insuficiență renală sau afecțiuni gastroduodenale.

Asocierea în administrare cu hormonii corticosteroizi, substanțe pirazolate sau alcool crește riscul de apariție al leziunilor gastroduodenale. Se contraindică de asemenea asocierea cu anticoagulantele perorale sau heparina, din motivele cunoscute pentru întregul grup.

Produsul este furnizat sub formă de comprimate de 500, 750 și 1 000 mg. Se recomandă să fie administrate doze de 1 500 mg de 2 ori pe



zi sau 3 000 mg, în priză unică. Clinic (205 a) se apreciază că este echipotent cu aspirina și mai eficace decît ibuprofenul.

• **Diflunisal.** Sinonime : Dolobid, Unisal.

Chimic : este un analog sintetic al acidului salicilic-acid 5-(2,4-difluorofenil)-salicilic (fig. 3.1).

Are toate proprietățile derivaților neacetilați de acid salicilic. Absorbția digestivă este bună. Concentrațiile sangvine încep să crească la aproximativ două ore de la administrare ; T 1/2 plasmatic este mare, fiind situat între 8 și 11 ore, în funcție de doza administrată. Absorbția poate fi întîrziată prin administrarea concomitentă de alimente sau hidroxid de aluminiu.

Este eliminat renal sub formă de metaboliți glucuronoconjugați (205 a).

Farmacologic se notează (398, 260) că, spre deosebire de aspirină, acționează ca inhibitor reversibil al ciclooxigenazei. Interferează puțin cu funcțiile trombocitare. Pe diferitele modele experimentale este de circa 5—10 ori mai puternic decît aspirina în ceea ce privește capacitatea antiinflamatoare și analgezică. Datorită toleranței gastrice mai bune, are un index terapeutic superior aspirinei.

Efectele secundare sînt cele de tip aspirinic (205 a) ; fenomenele gastrointestinale (întîlnite la aproximativ 25% din bolnavi, față de circa 47% după aspirină) (408), reacții secundare de tip cutanat (sînt citate cîteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson, ceea ce impune oprirea administrării la apariția rashului cutanat). Nu au fost observate fenomenele tipice ale intoxicației salicilice.

Este utilizat clinic pentru acțiunile sale analgezice și antiinflamatoare. Preparatul este livrat sub formă de comprimate de 250 mg ; se recomandă doze unice de 500 mg ca analgezic, sau de 250—500 mg de 2 ori pe zi ca antiinflamator. Se recomandă prudență în cazul asocierii cu anticoagulantele perorale. Nu se asociază (416) cu uricozurice, spironolactonă și metotrexat.

Acțiunea uricozurică a preparatului poate fi și ea utilizată clinic (146). Pentru aceasta medicamentul este administrat în doză de 500 mg de 2 ori pe zi ; se obțin ameliorări clinice și scăderea concentrațiilor sangvine de acid uric.

• **Acetilsalicilatul de lizină.** Sinonime : Aspégic, Aspisol, Delgesic, Doloresum.

Din punct de vedere chimic (416) are avantajul unei solubilități mai mari în apă decît cea a acidului salicilic, ceea ce permite administrarea parenterală. Se folosesc doze de 0,5—1,0 g echivalent de acid salicilic, IM sau IV pentru acțiunea analgezică sau antipiretică. Are aceleași efecte secundare, interacțiuni și contraindicații cu ceilalți produși salicilici.

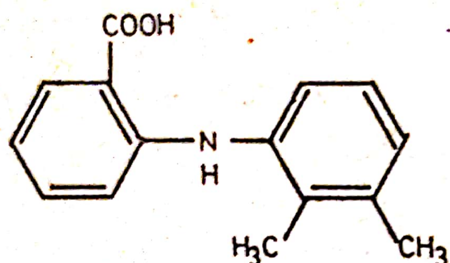
• **Salicilatul de metil** (fig. 3.1) se utilizează local (416), datorită proprietăților iritante. Nu se aplică pe suprafețe cutanate întinse din cauza apariției fenomenelor toxice, după resorbția cutanată. Unguentul Saliform conține salicilat de metil 3,75 g, camfor 0,25 g, mentol 0,80 g, acid salicilic 1,65 g, cloroform 1,6 g, la 100 g.

3.2. Grupul fenamaţilor

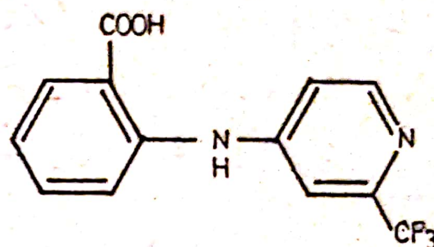
3.2.1. Acidul mefenamic. Sinonime: Coslan, Mefacit, Parkemed, Ponstan, Ponstel, Ponstyl.

Chimic: acid N (2,3-xilil) antranilic (fig. 3.3.).

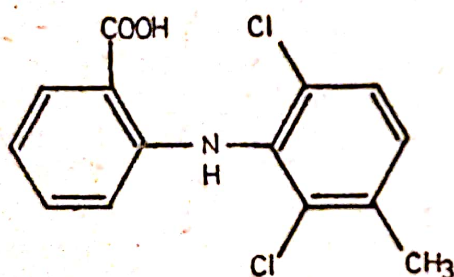
Farmacologic (205 a) i se descriu acţiuni analgezice, antipiretice şi antiinflamatoare. Pe unele modele experimentale (477) acţiunea antiinflamatoare este de aproximativ cinci ori mai mare decît cea a aspirinei. Este



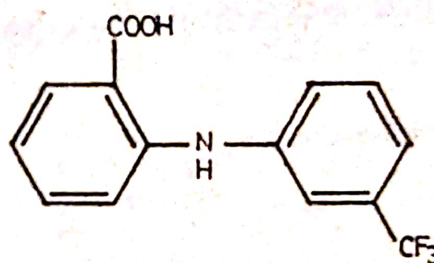
Acid mefenamic



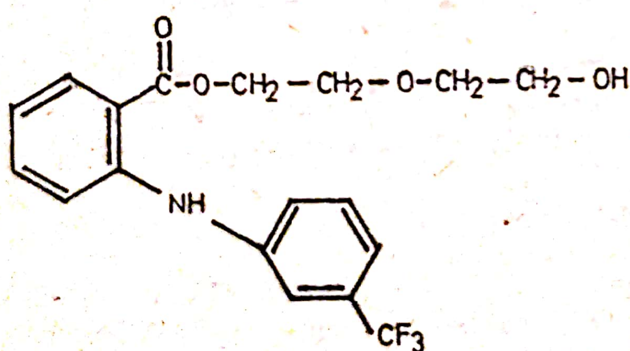
Acid niflumic



Acid meclofenamic



Acid flufenamic



Etofenamat

Fig. 3.3. — Derivaţi din grupul fenamaţilor.

relativ rapid absorbit după administrarea perorală; concentraţiile plasmatice maxime apar după aproximativ 2 ore, iar T 1/2 plasmatic este de 3—4 ore. Metabolizat în 2 produşi principali, se elimină prin urină (în majoritate sub formă de metaboliţi) în cea mai mare parte şi în canti-

tăţi mici prin bilă şi materii fecale. Se leagă intens, de proteinele plasmatice ceea ce explică interacţiunile posibile cu anticoagulantele perorale.

Efectele secundare, relativ frecvente, îi limitează utilizarea, fiind predominant de tip gastrointestinal : dispepsie, disconfort abdominal, sindrom diareic (care poate fi sever), uneori steatoree. Poate provoca bronhospasm la bolnavii cu hipersensibilitate la aspirină (408). Mai rar au fost observate creşteri pasagere ale transaminazelor serice, reacţii cutanate alergice, anemie hemolitică, efecte nefrotoxice.

Este prezentat în capsule de 250 şi 500 mg. Dozele recomandate sînt de 500 mg de 3 ori pe zi (460, 447) ; din cauza efectelor secundare se administrează în cure scurte, de numai 7 zile (477). Este contraindicat la bolnavii cu antecedente gastrointestinale, la cei la care se administrează concomitent anticoagulante perorale, în cursul sarcinii şi la copii.

3.2.2. **Acidul flufenamic.** Sinonime : Arlef, Meralon, Mobilat, Sastride, Surika.

Chimic : acid N-(2,2,2-trifluoro-m-tolil)-antranilic.

Din punct de vedere farmacologic are aceleaşi proprietăţi de bază cu ceilalţi congeneri ai săi. După administrarea perorală concentraţiile plasmatice maxime sînt atinse la 3—6 ore ; există şi un al doilea vîrf al concentraţiei plasmatice, care este datorat probabil unei recirculări enterohepatice (447, 205 a) T 1/2 plasmatic este situat între 6 şi 8 ore. Se leagă aproape complet de proteinele plasmatice şi este eliminat prin urină fie sub formă de metaboliţi, fie ca atare. Efectele secundare sînt mai ales de tip gastrointestinal ; cel mai frecvent, sindrom diareic (la cel puţin 15—20% din bolnavi), dispepsie, jenă epigastrică. Mai rar fenomene alergice cutanate, creşterea pasageră a transaminazelor serice (418), tulburări psihice, reactivarea unui astm bronşic, anemie hemolitică autoimună, aplazie medulară (447).

Este prezentat în capsule de 100 şi 200 mg. Se recomandă administrarea de doze de 300—600 mg/zi. S-a comercializat şi un unguent cu acid flufenamic (Mobilat). În cercetările făcute (131) se apreciază că după administrarea locală poate atinge concentraţii terapeutice utile în lichidul şi membrana sinovială a genunchiului. Este indicat mai ales în reumatismul abarticular, cu o proporţie globală de eficacitate de 82%.

Efectele secundare locale mai importante, care impun oprirea administrării, se observă la 0,6% (faţă de 2% în cazul utilizării unui unguent cu un ester şi acid nicotinic). Necesită aceleaşi măsuri de precauţie ca şi în cazul precedentului compus.

3.2.3. **Acidul meclofenamic**

Chimic : acid N-(2,6-dicloro-m-tolil)-antranilic (fig. 3.3).

Este acreditat cu activitate antiinflamatoare intensă.

Dozele de 150 mg/zi sînt echivalente ca efect clinic cu cele de 3,6 g/zi aspirină, dar are o toleranţă gastrică superioară acesteia (477). T 1/2 plas-

matic este de 3 ore. Se recomandă în doze maxime de 400 mg/zi (460). Provoacă mai frecvent diaree decît congenerii săi (pînă la 11% din bolnavi) (408).

3.2.4. **Acidul niflumic.** Sinonime : Actol, Nifluril.

Chimic : acid 2-(m)-trifluoro-metil anilinic (fig. 3.3).

Este prezentat sub formă de capsule de 250 mg. T 1/2 plasmatic este de 3 ore. Doza maximă recomandată este de 750 mg/zi (460). După absorbție, o mică parte din produs se disociază și poate apărea sub această formă în plasmă. Datorită acestui fapt și mai ales în cazul administrării de doze mari timp îndelungat, poate determina apariția osteozei fluorate. Într-un studiu asupra acestei probleme (166) sînt descriși 7 bolnavi la care au fost administrate doze mari de medicamente (frecvent peste 1 g/zi în medie timp de 7 ani). Se pune în evidență apariția unei osteocondensări vertebrale importante, care contrastează cu leziunile demineralizante observate la membre.

Produsul este prezentat și sub formă de unguent, prin administrarea căruia se obțin concentrații relativ eficiente terapeutice, în plasmă, precum și în sinovială (332).

3.2.5. **Etofenamat.** Sinonime : Rheumon gel.

Chimic : este un ester de acid flufenamic (fig. 3.3).

Farmacologic i se descriu proprietăți interesante. Efect antiinflamator net (229) după administrarea perorală sau aplicare locală, care poate fi datorat următoarelor acțiuni : stabilizarea membranei lizozomilor din leucocite, inhibiția eliberării histaminei din mastocite, inhibiția ambelor enzime ale eicosanoizilor (spre deosebire de majoritatea AINS), scăderea permeabilității vasculare, inhibiția proliferării fibroblastice. Biodisponibilitatea sa ar fi superioară celorlalte AINS administrate percutanat (362). Ritmul absorbției percutante este independent de pH epidermic. Absorbția este confirmată prin studii experimentale, ca și acumularea în focarele inflamatoare. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 3,3 ore.

Eficacitatea clinică (39) se datorește proprietăților analgetică și antiinflamatoare marcate ale preparatului. Rezultatele cele mai bune sînt obținute în reumatismul abarticular și leziunile dureroase posttraumatice ; în aceste cazuri ar putea să constituie chiar o alternativă la tratamentul pe cale orală cu AINS. Toleranța produsului este bună ; se citează o proporție între 0,8 și 2% efecte secundare, exclusiv de tip iritativ local.

3.3. GRUPUL DERIVAȚILOR DE ACIZI FENIL-ACETICI

3.3.1. **Diclofenac.** Sinonime : Voltaren, Voltarol.

Chimic : acid {-o-[(dicloro-2-6-fenil)-amino]-fenil} acetat de sodiu.

Farmacologic medicamentul are acțiuni antiinflamatoare, antipiretice și analgezice. Acțiunea antiinflamatoare se exercită prin intermediul inhibării sintezei de prostaglandine și este evidentă chiar după adminis-

trarea dozelor mici. În dozele uzual folosite în clinică are efecte minime asupra agregării trombocitare și celorlalţi parametri ai hemostazei. Are capacitatea de a se acumula în ţesuturile afectate de procesul inflamator. S-a demonstrat (406) că unul din mecanismele de acţiune este inhibiţia directă a funcţiilor neutrofilelor ; substanţa nu are acţiune asupra interacţiunii dintre monocite și limfocite și nici asupra eliberării interleukinei-1 (380).

După administrarea perorală, intramusculară sau rectală, absorbţia este bună și rapidă ; T 1/2 plasmatic este de 1—2 ore. În cazul administrării intramusculare (459) concentraţiile plasmatice maxime sînt obţinute după 15—20 minute ; clinic, efectul analgezic apare după o jumătate de oră și durează 6—12 ore. În plasmă medicamentul este legat aproape în totalitate de proteinele plasmatice (99%). În cazul administrării concomitente cu aspirina, aceasta îl deplasează din legăturile proteice, îi grăbește eliminarea și scade efectul terapeutic. Legarea de proteinele plasmatice și, respectiv, concentraţiile sangvine nu diferă la bolnavii cu PR, faţă de indivizii sănătoși (89). Metabolizarea se face predominant hepatic, prin hidroxilare. Se elimină prin urină (ca atare și sub formă de metaboliţi) și parţial, prin bilă. Alte aspecte de farmacocinetică (406) : medicamentul pătrunde în concentraţii mari prin membrana sinovială și difuzează în lichidul sinovial, traversează bariera placentară, dar nu are o afinitate deosebită pentru organele sau ţesuturile fetale ; nu este eliminat în cantităţi decelabile prin laptele matern. Nu sînt necesare modificări ale dozajului în cazul prezenţei insuficienţei renale. Absorbţia sa nu este semnificativ modificată de alimentele ingerate și nu au fost puse în evidenţă interacţiuni importante cu medicamentele antiacide sau paracetamolul.

Alte interacţiuni medicamentoase (în afara celei cu aspirina) sînt observate cu fenilbutazona și acidul salicilic, care au efect similar aspirinei. La rîndul său, diclofenacul influenţează însă puţin legarea de proteinele plasmatice a anticoagulantelor și antidiabeticelor perorale.

Efectele secundare sînt minime, fiind printre produșii AINS cel mai bine toleraţi. Pot să apară totuși fenomene de iritaţie gastrointestinală (durere epigastrică, greţuri, vărsături) sau diaree, a căror frecvenţă nu depinde de doza administrată. S-au mai observat rash cutanat, ameţeli, cefalee, care dispar la scăderea dozei sau întreruperea administrării. Excepţional apar fenomene mioclonice, care dispar la întreruperea administrării. Deoarece la unii congeneri ai diclofenacului (fenclofenac) s-a observat scăderea concentraţiilor serice de hormoni tiroidieni, prin interferenţă cu legarea acestora de proteinele sangvine, s-a cercetat acest aspect și în cazul său, dar nu au fost găsite modificări semnificative (217).

Diclofenacul are o largă utilizare clinică în reumatologie, atît datorită intensităţii de acţiune a acestuia, cît și toleranţei superioare. Preţul relativ ridicat al medicamentului constituie un impediment pentru o utilizare de lungă durată, de exemplu la bolnavii cu PR care au deja o balanţă financiară deficitară.

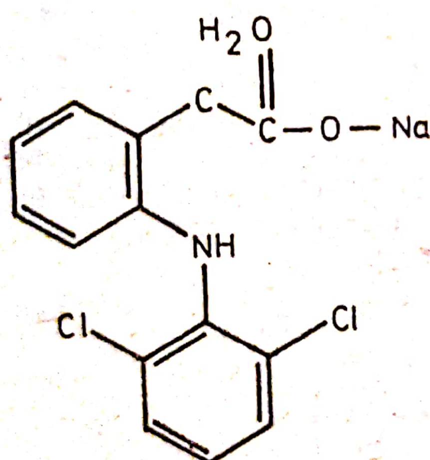
Medicamentul este furnizat în forme multiple de administrare : comprimate de 25,50 și 100 mg (retard), supozitoare de 12,5, 25,50 și 100 mg, fiole de 3 ml cu 75 mg.

Dozele obișnuite recomandate sînt de 100—150 mg/zi, care pot fi reduse în cazul tratamentului de întreținere, la 75—100 mg/zi. Se administrează în cursul sau după mese. În PR și spondilartrita ankilozantă unii autori (442) recomandă la începutul tratamentului doze mai mari de ordinul a 300 mg/zi, timp de 2—4 săptămîni, care ar fi comparabile ca eficacitate cu dozele de 150—200 mg/zi de indometacin. Nici în aceste cazuri nu au fost înregistrate efecte secundare notabile. Supozitoarele se recomandă (250) să fie administrate seara la culcare; au avantajul debutului rapid al acțiunii și al unui efect analgezic persistent. În aceste cazuri s-au notat efecte secundare de tip iritație locală, la 7—8% din bolnavi. Ca modalitate alternativă se poate folosi administrarea unui comprimat retard seara. Administrarea parenterală se face de obicei la începutul tratamentului (459); în medie se recomandă 1 fiolă administrată IM la 12 ore, iar după 3—5 zile se face trecerea la administrarea perorală. Toleranța locală este bună, iar cea gastrică este similară preparatelor cu administrare perorală.

Diclofenacul nu este recomandat la gravide, la bolnavii cu hipersensibilitate la aspirină, sau la cei cu antecedente de ulcer gastroduodenal (în afara episoadelor dureroase, contraindicația este relativă). Produsul poate fi administrat în condiții de securitate la copii.

3.3.2. **Alclofenac.** Sinonim: Marvan.

Chimic: acid 4-aliloxi-3-clorofenil-acetic (fig. 3.4).



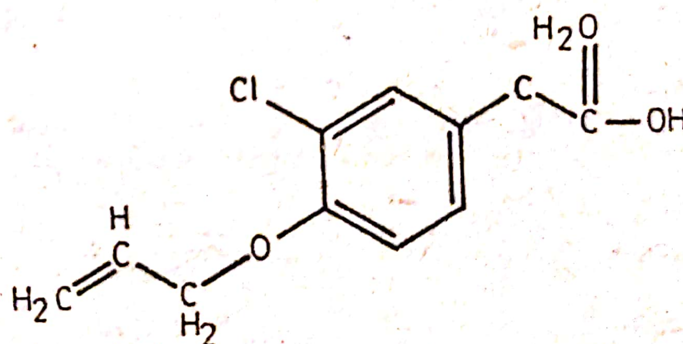


Fig. 3.4. — **Derivați din grupul acizilor fenil-acetici.**

Produs cu acțiune predominant analgezică, cu acțiune antiinflamatoare moderată, de intensitatea celei din seria derivaților de acizi propriónici. A fost retras din uz, în unele țări, din cauza efectelor secundare, mai ales cutanate.

3.3.3. **Fenclofenac.** Sinonim: Flenac.

Chimic: acid 2-(2,4-diclorfenoxi) fenil acetic.

Farmacologic i se atribuie acțiune analgetică, antipiretică și antiinflamatoare. Se consideră că ar putea avea și o acțiune de fond asupra procesului inflamator, datorită faptului că după administrarea în cure mai îndelungate, se observă ameliorarea parametrilor de inflamație (VSH, proteina C reactivă) (205 a). A fost retras din uz din cauza efectelor secundare.

3.3.4. **Fentiazac.** Sinonim : Norvedan.

Chimic : acid (4-clorofenil)2-fenil-6 tiazol acetic.

Produs nou, păstrează din punct de vedere farmacologic cele trei proprietăți principale prezente la întregul grup (205 a). Are absorbție digestivă bună și rapidă, astfel încît concentrațiile sangvine încep să crească în primele 30 de minute. Eliminarea se face pe cale renală. Are o toleranță clinică bună ; poate da reacții secundare gastrointestinale și cutanate. Se recomandă administrarea perorală în doze de 600—900 mg/zi, fracționat, sau sub formă de supozitoare.

3.4. GRUPUL DERIVAȚILOR DE ACID PROPIONIC

Este unul din grupurile cele mai importante de medicamente din cadrul AINS ; aceste substanțe constituiau în 1982, 40—45% din totalitatea prescripțiilor de AINS. Apariția lor în terapeutică a deschis o nouă etapă în ceea ce privește toleranța și eficacitatea clinică (59).

3.4.1. **Ibuprofen.** Sinonime : Brufen, Apsifen, Ebufac, Motrin, Paduden, Uniprofen etc.

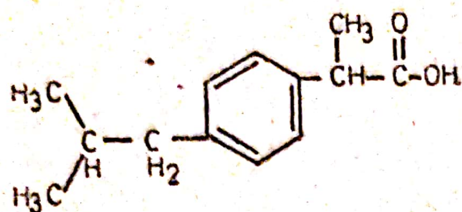
Chimic : acid 2-(4-izobutil-fenil) propionic (fig. 3.5).

Farmacologic produsul este caracterizat prin acțiunea analgezică mai intensă, asociată cu cea antiinflamatoare de intensitate mai mică. Este interesant (205 a) că pe modelele experimentale animale are acțiune antiinflamatoare mai intensă decît cea care a putut fi evidențiată clinic la om. Acțiunea analgezică este însă comparabilă cu cea a aspirinei. După administrarea perorală absorbția digestivă este bună și rapidă. T 1/2 plasmatic este mic, fiind numai de 2 ore, ceea ce impune o administrare frecventă. În cazul administrării rectale, concentrațiile serice obținute sînt ceva mai mici decît după administrarea perorală (59). Se leagă intens de proteinele plasmatice (99%), fiind eliminat urinar și biliar, în majoritate (90%) sub formă de metaboliți. Medicamentul nu interacționează cu anticoagulantele perorale.

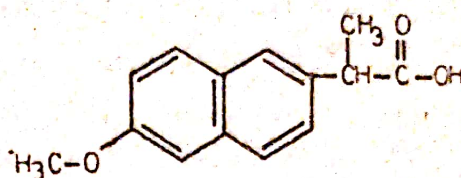
Marele avantaj al ibuprofenului este foarte buna toleranță clinică. Totuși, într-un număr mic de cazuri, au fost observate tulburări dispeptice, mai frecvent în primele zile de tratament. Excepțional sînt menționate hemoragii gastrointestinale, reacții alergice, retenție hidrosalină, ambliopie toxică, rapid reversibilă la întreruperea administrării, meningită aseptică în LED și boala mixtă a țesutului conjunctiv (458). Recent s-a descris și pentru ibuprofen, ca și pentru sulindac, aceeași lipsă de efecte

secundare renale, spre deosebire de celelalte AINS, ceea ce ar putea să aibă importanță în tratamentul bolnavilor cu LED (466).

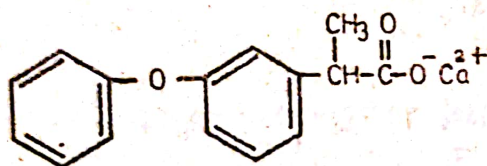
Ibuprofenul este indicat în durerile de intensitate medie, din cadrul unor boli reumatismale nu prea active, în cefalee, cervicoartroze, lombalgii cronice (122, 316). Răspunsul individual la tratamentul cu ibuprofen este diferit, de la nul, la foarte bun.



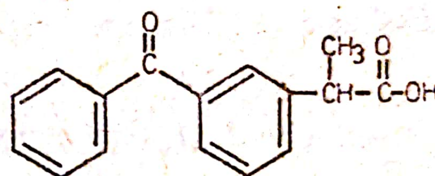
Ibuprofen



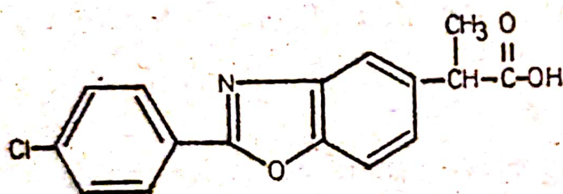
Naproxen



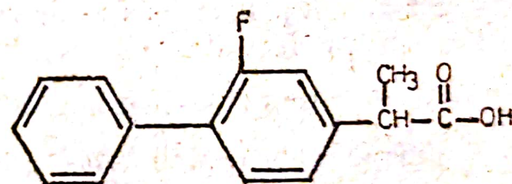
Fenoprofen



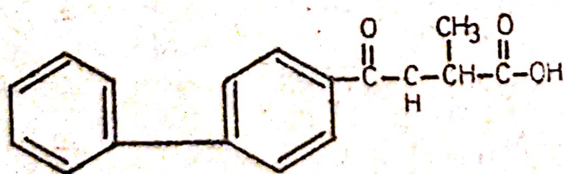
Ketoprofen



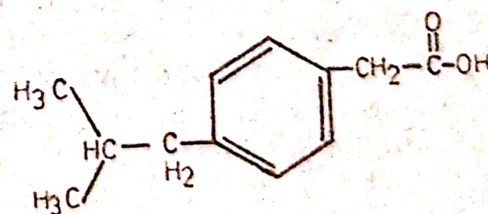
Benoxaprofen



Flurbiprofen



Fenbufen



Ibufenac

Fig. 3.5. — **Grupul derivaților de acid propionic.**

Medicamentul este prezentat sub formă de drajeuri de 200 și 400 mg, supozitoare de 500 mg. Sînt considerate doze obișnuite cele cuprinse între 800 și 1 200 mg/zi, iar doze mari, (dar acceptabile în anumite situații clinice), cele între 1 600—2 400 mg/zi (59). La copii se recomandă doze de

40 mg/kilocorp/zi. Medicamentul a fost utilizat și local sub forma unei creme 5% în reumatismul abarticular (114); s-a observat o eficacitate similară cu cea a unguentului cu fenilbutazonă 5% și absența efectelor secundare locale.

Ibuprofen a fost administrat și la bolnavii cu ulcer gastroduodenal, în afara perioadei dureroase. Se impune prudență în aceste cazuri, precum și la cei cu reacții de hipersensibilitate la aspirină sau alte AINS.

3.4.2. **Naproxen.** Sinonime : Apranax, Naprosyn, Proxen, Synflex.

Chimic : acid 2-(6-metoxi-2-naftil) propionic (fig. 3.5).

Este unul din derivații de acid propionic cu acțiunea antiinflamatoare cea mai intensă, asemănătoare celei aspirinice (477), dar cu o toleranță mult mai bună decît pentru aceasta. De asemenea are avantajul unei posologii mai facile (2 prize zilnice).

După administrarea perorală se absoarbe bine, mai ales dacă este asociat cu bicarbonatul de sodiu ; absorbția este scăzută, prin asocierea cu hidroxidul de aluminiu sau alte antiacide. Este aproape în întregime fixat de proteinele plasmatice. După administrarea dozelor mai mari de 500 mg/zi, crește fracțiunea liberă pentru distribuție și eliminare, dar nu și eficacitatea clinică. Comparativ cu alți derivați propionici, are un T 1/2 plasmatic mai lung, de 10—17 ore, ceea ce permite administrarea în 2 prize zilnice. Eliminarea se face prin urină, sub formă de metaboliți (conjugați cu acid glucuronic, demetilați).

Nu interacționează cu anticoagulantele perorale ; este prudentă totuși controlarea timpului Quick în primele zile de asociere. Asocierea altor AINS este de obicei neindicată.

Naproxenul are o toleranță digestivă mai bună decît aspirina, dar se citează uneori epigastralgii, pirozis sau hemoragii digestive superioare. Se apreciază că incidența reacțiilor secundare digestive este de 5—10%. Mai rar se notează cefalee, urticarie.

Medicamentul este indicat în toate formele de reumatism articular sau abarticular, singur sau asociat cu alte medicamente, în formele severe. Efectul este probabil insuficient în cazurile cu spondilartrită ankilozantă. Poate fi administrat în criza de gută sau artrita reumatoidă juvenilă. La copii se recomandă doze de 10 mg/kilocorp/zi. Eficacitatea este comparabilă cu cea a aspirinei în ceea ce privește febra, dar fără efectele secundare gastrointestinale și hepatice ale acesteia (408). Ca și în cazul altor AINS, poate fi administrat seara pentru a preveni artralgiile nocturne și redoarea matinală, în doze de aproximativ 500 mg. Se observă o importantă variabilitate a răspunsului individual la naproxen : circa 60% din bolnavii tratați sînt sensibili și răspund la medicament, restul fiind rezistenți.

Naproxen este condiționat sub formă de comprimate de 250 și 500 mg, și supozitoare de 500 mg. Dozele obișnuite sînt de 500 mg/zi, iar în formele grave 500 mg de 2 ori pe zi, pentru scurt timp. Necesită trei zile de administrare pentru instalarea completă a acțiunii (408). Se consideră la fel de eficace cu aspirina în PR, cu fenilbutazona în gută și indometa-

cinul în leziunile posttraumatice din sport. Un aspect de nuanțare terapeutică este faptul că diclofenacul pare eficace în orice tip de artroză, în timp ce naproxenul este mai util în cele însoțite de creșterea VSH (411).

Deși este bine tolerat, se impune prudență la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal.

3.4.3. **Fenoprofen.** Sinonime : Fenopron, Feprona, Nalgésic, Nalfon, Progésic.

Chimic : acid di-2-(3-fenoxi-fenil)-propionic, sare de calciu (fig. 3.5)

Are acțiune antiinflamatoare și analgezică similară cu a aspirinei ca intensitate și o toleranță asemănătoare cu cea a naproxenului.

Fenoprofenul se absoarbe bine, după administrarea perorală, dar aceasta poate fi scăzută dacă medicamentul este administrat o dată cu alimentele, sau asociat cu aspirină. T 1/2 plasmatic este scurt, în jur de 2 ore. Fixat intens pe proteinele plasmatice (99%), se metabolizează și elimină rapid sub forma glucuronoconjugaților.

Poate fi administrat împreună cu anticoagulantele perorale, dar este prudentă supravegherea timpului Quick în primele zile de tratament.

În general medicamentul este bine tolerat, ceea ce permite o administrare îndelungată. Efectele secundare care pot apărea sînt de mică importanță și reversibile la întreruperea administrării. La circa 20% din cei tratați se notează epigastralgii, grețuri, vărsături, inapetență. Reacțiile alergice cutanate sînt excepțional de rare. S-a observat, rar, apariția unei nefrite interstițiale, care asociază și leziuni glomerulare, ce pot evolua spre insuficiență renală (408).

Produsul este prezentat sub formă de comprimate de 200, 300 și 600 mg. Doza inițială recomandată este de 600 mg de 4 ori pe zi, doză care se scade după obținerea efectului dorit la cea minimă eficace. Pentru acțiunea analgezică se administrează în doze unice de 200 mg.

Fenoprofenul este indicat mai ales în bolile reumatismatice de tip degenerativ sau în cele cu componentă inflamatoare minimă. Efectul clinic se instalează destul de rapid ; dacă acesta nu a apărut după o săptămînă de administrare, se înlocuiește medicamentul. În PR aproximativ 40% din pacienți nu răspund la acest medicament.

3.4.4. **Ketoprofen.** Sinonime : Alrheum, Biprofenid, Alrhumat, Ketonal R, Knavon, Orudis, Oruval, Profenid.

Chimic : acid 2-(3-benzoil-fenil)-propionic (fig. 3.5).

Farmacologic are acțiuni analgezice, antiinflamatoare și antipiretice (426). Acțiunea analgezică este intensă și bine demonstrată clinic și experimental (479). Pentru acțiunea analgezică s-a descris un mecanism periferic și unul central. Se pare că ultimul se exercită asupra măduvei spinării, prin inhibiția impulsurilor nociceptive și la nivele superioare, prin întărirea stimulilor care inhibă durerea. Este posibil ca și în mecanismul central al analgeziei să intervină inhibarea locală a sintezei de prostaglandine. Clinic, la 5 minute de la administrarea IV, poate suprima complet sau aproape complet durerea din colica renală. Acțiunea antiinflamatorie (426) este de asemenea importantă clinic. În criza acută de gută

100 mg administrate IM au o eficacitate similară cu o doză de 600 mg fenilbutazonă administrată IM. S-a observat că medicamentul induce inhibarea rapid reversibilă a agregării trombocitare *in vitro ;* la om rezultă o discretă creștere a timpului de sîngerare (169).

După administrarea perorală, absorbția digestivă este bună. T 1/2 plasmatic este scurt, de aproximativ 2 ore, dar cel al concentrației sinoviale este mai mare. Se elimină rapid prin urină, mai ales sub formă de glucuronoconjugați. În cazul comprimatelor enterosolubile (434), concentrațiile sangvine maxime se obțin mai tardiv, ca și cele sinoviale, dar au persistență mai mare (415). După administrarea IM, concentrațiile sangvine sînt mai mari și mai persistente decît după administrarea perorală (415).

Interacțiunile medicamentoase sînt relativ restrînse. Nu s-au semnalat efecte nedorite în legătură cu digoxina, antidiabeticele perorale sau antiacidele. Deși nu interacționează cu anticoagulantele perorale și poate fi administrat la acești bolnavi, pentru siguranță se recomandă determinarea mai frecventă a timpului Quick în primele 2 zile de asociere (205 a).

Fenomenele secundare sînt relativ rare și sînt de tipul obișnuit întîlnit la acest tip de medicamente. Cele mai frecvente sînt cele gastrointestinale care sînt dependente de doză. Mai rar se înregistrează rash cutanat și reacții de hipersensibilitate. Din punctul de vedere al frecvenței, reacțiile adverse sînt mai rare decît cele apărute după aspirină, dar mai frecvente decît cele survenite după ibuprofen și naproxen (205 a).

Utilizările clinice ale ketoprofenului sînt relativ întinse, datorită intensității acțiunii clinice și toleranței bune a medicamentului. În afara eficienței în bolile reumatismale majore (PR, spondilartrită ankilozantă), acesta este recomandat în artroze, gută. Efectul analgezic este similar ca intensitate cu cel obținut după pentazocină sau petidină, dar are avantajul lipsei efectelor secundare ale acestora. Datorită acestui fapt administrarea lui are indicații largi, ca medicație analgezică în domenii medicale variate.

Medicamentul este prezentat sub forme variate ; capsule de 50 mg, supozitoare de 100 mg, fiole de 50 și 100 mg, comprimate cu acțiune prelungită, de 150 mg (biprofenid) și 200 mg (Orudis R, Oruval). Se utilizează doze de 50 mg de 3 ori pe zi, sau 100 mg de 2 ori pe zi, pe cale orală ; 1 supozitor de 100 mg, administrat seara la culcare. Parenteral se utilizează 50—100 mg o dată, administrat intramuscular.

Se recomandă prudență în cazul administrării la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal și la cei cu hipersensibilitate la aspirină.

3.4.5. Benoxaprofen. Sinonim : Opren.

Chimic : acid 2-(4-clorofenil)-5-benzoxazol-propionic (fig. 3.5).

Farmacologic se deosebește de ceilalți derivați de acid propionic prin faptul că inhibă concomitent acțiunea ciclooxigenazei și a lipooxigenazei (nespecific), ceea ce conferă o intensitate deosebită acțiunii antiinflamatoare. Experimental, acțiunea antipiretică este de aproximativ patru ori mai intensă decît cea exercitată de paracetamol (329). De asemenea, spre deosebire de mulți alți produși AINS, acțiunea antiinflamatoare apare la

doze mult mai mici decît cele necesare pentru acţiunea analgezică (459). Se adaugă avantajul unor concentraţii plasmatice care persistă mult timp (T 1/2 de circa 21 de ore). Cu toate acestea produsul a fost retras din uz din cauza efectelor secundare frecvent semnalate.

3.4.6. **Flurbiprofen.** Sinonime : Cebutide, Flugalin, Froben.

Chimic : acid 2-(2-fluoro-4-bifenil)-propionic (fig. 3.5).

Are proprietăţi antiinflamatoare, analgezice şi antipiretice. Este considerat drept unul din cei mai puternici inhibitori ai agregării trombocitare la om (459, 279). Acţiunea antiinflamatoare este puternică şi se manifestă începînd de la doze mici, infraclinice, datorindu-se inhibării ciclo- şi lipooxigenazei. Datorită ultimei, inhibă puternic migrarea leucocitelor spre focarele de inflamaţie, fiind comparabilă ca intensitate cu cea exercitată de corticosteroizi. La acţiunea analgezică contribuie şi o componentă centrală, corelată cu endorfinele (44). Absorbţia digestivă este bună şi rapidă. Concentraţiile maxime plasmatice sînt atinse după aproximativ 1,5 ore de la administrare. Are un timp de înjumătăţire a concentraţiei plasmatice de 3—4 ore. Absorbţia digestivă poate fi întîrziată, iar concentraţiile sangvine maxime diminuate în cazul administrării postprandiale. Nu au fost constatate diferenţe de cinetică în funcţie de vîrstă şi sex. Se elimină prin urină, parte ca atare, parte sub formă de metaboliţi. Se leagă aproape în totalitate de proteinele plasmatice, dar situsul său este diferit de cel al anticoagulantelor şi antidiabeticelor perorale şi de aceea nu interacţionează semnificativ. Poate inhiba metabolizarea antipirinei ; în cazul asocierii cu aspirina, aceasta îi reduce biodisponibilitatea.

Efectele secundare sînt ceva mai frecvente decît la congenerii săi (8%) şi pot impune oprirea administrării. Cele mai des întîlnite sînt fenomenele de tip gastrointestinal : ulcerul sau hemoragia gastroduodenală sînt rare. Mai frecvent sînt întîlnite greţuri, vărsături, diaree, vertij, cefalee, tinnitus, insomnie (44). Sînt rar observate rashul şi fenomenele de hipersensibilitate.

Medicamentul este furnizat în comprimate de 50 şi 100 mg. Dozele uzuale sînt de 150—300 mg/zi ; în ciuda T 1/2 plasmatic scurt, poate fi administrat şi în 2 prize zilnice. Într-un studiu comparativ asupra flurbiprofenului (36) (150 mg/zi) şi indometacinului (75 mg/zi) autorii remarcă o eficacitate similară a celor 2 produse, în ceea ce priveşte efectele antiinflamatoare şi analgezice, dar cu o tendinţă mai mare pentru flurbiprofen de a acţiona ca agent remitiv al PR (36).

Datorită acţiunii antiinflamatoare intense, are o gamă largă de indicaţii, de la traumatismele aparatului locomotor pînă la poliartrita reumatoidă. Nu se administrează în cursul sarcinii, la copii şi la bolnavii sub tratament anticoagulant.

3.4.7. **Fenbufen.** Sinonime : Cinapal, Lederfen.

Chimic : acid 3-(4-bifenil-carbonil)-propionic (fig. 3.5).

Medicamentul este diferit de ceilalţi compuşi, prin faptul că în sine este lipsit de activitate şi are un T 1/2 plasmatic scurt. Prin metabolizare hepatică (125, 163) se produc 2 metaboliţi : acidul gamma-hidroxi-4-bife-

nil-butiric (HBBA) (metabolitul 2) și acidul bifenil-acetic (metabolitul 1), care sînt substanțele dotate cu proprietăți farmacologice și care au viață plasmatică lungă. Metabolitul principal este HBBA și el apare precoce în plasmă ; acidul bifenilacetic apare mai tardiv, după aproximativ 2 ore, dar poate persista în plasmă pînă la 18 ore (262). Fenbufenul nu poate fi identificat în lichidul sinovial, dar metaboliții acestuia ating aici concentrații care reprezintă 55—65% din cele plasmatice. Metaboliții sînt eliminați prin urină.

La majoritatea bolnavilor medicamentul este bine tolerat. Dintre reacțiile secundare cel mai frecvent se constată cele gastrointestinale, dar ele nu impun oprirea administrării. Ceva mai frecvent decît la ceilalți derivați de acid propionic se întîlnește rashul cutanat (205 a). Medicamentul este prezentat în comprimate de 300 mg. Este indicat în doze de 300—600 mg/zi, în 1—2 prize sau o doză unică de 600 mg administrată seara la culcare. Se recomandă scăderea dozelor la bolnavii cu insuficiență renală și evitarea administrării la copii și la gravide.

3.4.8. **Ibufenac**

Chimic : acid (p-iso-butil-fenil)-propionic (fig. 3.5).

Are acțiune antiinflamatoare și analgezică, în linii mari analoagă celei aspirinice (477). A fost retras din uz din cauza efectelor secundare grave, mai ales hepatice.

3.4.9. **Indoprofen.** Sinonim : Flosint.

Este considerat unul din compușii din grupul derivaților de acid proprionic cu cea mai intensă activitate antiinflamatoare. Produce însă cu frecvențe mari, efecte secundare variate (133) și din această cauză a fost retras din uz.

3.4.10. **Carprofen.** Sinonim : Imadyl.

Chimic : acid 6-cloro-alfa metil-carbazol-2-acetic (fig. 3.5).

Are acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică ; se consideră că acțiunea antiinflamatoare este de intensitate medie (418). După administrarea perorală se absoarbe bine, iar concentrațiile sangvine maxime sînt atinse după 1—2 ore ; T 1/2 plasmatic este de 10—12 ore. Se leagă aproape complet de proteinele plasmatice și este eliminat prin urină sub forma conjugaților cu acid glucuronic. Se recomandă precauții de administrare, la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal, cu hepatopatii cronice, în sarcină și la copii. Printre efectele secundare au fost observate fenomene gastrointestinale, cefalee, vertij, și rar, reacții cutanate. Medicamentul este prezentat sub formă de comprimate de 150 mg. Se recomandă administrarea de doze de 150—300 mg/zi, în două prize.

3.4.11. **Pirprofen.** Sinonim : Rengasil.

Chimic : acid-2[(3-cloro-4-(3-pirolin-1-11) fenil)] propionic (fig. 3.6).

Medicamentul are un nucleu azotat, care a fost introdus în speranța obținerii unei toleranțe digestive superioare. Are acțiune antiinflamatoare (459), comparabilă cu cea a fenilbutazonei și indometacinei. De asemenea

are acţiune analgezică intensă, de aproximativ cinci ori mai mare decît cea a aspirinei. În mecanismul de acţiune intervine inhibiţia sintezei de prostaglandine. Spre deosebire de ceilalţi compuşi AINS, se constată la pirprofen o capacitate mai mare de inhibare a migrării leucocitare. Medicamentul este asemănător indometacinului în ceea ce priveşte inhibiţia fenomenului Arthus pasiv.

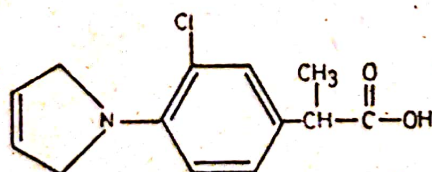
După administrarea perorală se absoarbe bine şi rapid, chiar dacă a fost asociat cu alimente şi antiacide. Concentraţia plasmatică maximă se obţine după circa 90 de minute de la administrarea lui, este fixat aproape în totalitate pe proteinele plasmatice. Timpul de înjumătăţire al concentraţiilor plasmatice este de 5—8 ore, ceea ce permite o posologie mai simplă, cu două prize pe zi. Eliminarea pirprofenului se face prin urină, fiind completă la circa 3 ore de la administrarea acestuia.

În doze de atac de 800 mg/zi pirprofenul este indicat în durerile articulare intense de cauză reumatismală, traumatică etc. În cazuri deosebite, pentru o perioadă de 7—10 zile, se pot recomanda doze de 1 200 mg/zi, în trei prize. În insuficienţa renală dozele trebuie reduse corespunzător.

Pirprofenul se poate asocia la nevoie cu alte medicamente antiinflamatoare. Se impune prudenţă în asocierea cu anticoagulantele perorale, precum şi cu alte medicamente care se fixează intens pe proteinele plasmatice.

Dintre efectele secundare, tulburările gastrointestinale apar cu frecvenţe destul de mici, dar administrarea medicamentului cere o deosebită prudenţă la bolnavii cu astfel de antecedente. De asemenea se recomandă prudenţă în cazul celor cu suferinţe hepatice sau renale. Nu este recomandat gravidelor sau mamelor, în perioada de alăptare. În tratamentele de lungă durată se citează uneori creşteri tranzitorii ale transaminazelor serice şi ale fosfatazei alcaline, precum şi reacţii alergice cutanate, puţin intense.

Sub formă de capsule de 200 şi 400 mg pirprofenul poate fi administrat în doze de 800—1 200 mg/zi, în 2—3 prize, apoi în doză de întreţinere de 600 mg/zi.



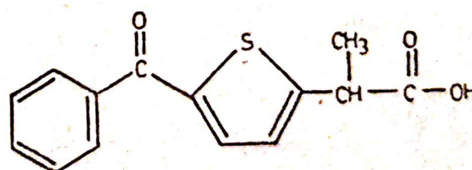


Fig. 3.6. — Alţi derivaţi de acid propionic.

3.4.12. Acidul tiaprofenic. Sinonim : Surgam.

Chimic : (fig. 3.6).

Medicamentul are acţiune antiinflamatoare, analgezică şi antipiretică (350). Pe modelele experimentale obişnuite, acţiunea antiinflamatoare este cel puţin echivalentă cu cea considerată standard a indometa-

cinului sau a altor derivaţi AINS mai noi (diclofenac, piroxicam). Acţiunea analgezică este considerată importantă clinic şi experimental. Mecanismul de acţiune este inhibarea sintezei prostaglandinelor. Faptul că inhibă selectiv mai ales sinteza prostaglandinelor E_2 şi F_2, dar mai puţin tromboxanii şi prostaciclina, ar putea explica de ce medicamentul afectează mai puţin sau deloc funcţia renală. Inhibarea sintezei prostaglandinelor a putut fi demonstrată în lichidul sinovial de la bolnavii cu PR, sau alte tipuri de reumatisme inflamatorii. Un alt mecanism posibil de acţiune este cel al inhibării activatorilor de plasminogen (105).

După administrarea perorală este absorbit aproape complet. Are un T 1/2 plasmatic scurt, de aproximativ 2 ore. Este legat de proteinele plasmatice aproape în totalitate (30, 154). Efectele secundare de tip gastrointestinal sînt cele mai frecvent întîlnite, putînd fi observate la circa 8—12% din bolnavi. Rareori apar fenomene alergice cutanate sau reacţii secundare din partea sistemului nervos central. Alte fenomene secundare ocazionale sînt edemele, oboseala etc. Trebuie subliniat faptul că substanţa se situează imediat după sulindac în ceea ce priveşte capacitatea de a afecta funcţia renală.

Este prezentat în comprimate de 300 mg, iar dozele uzuale sînt de un comprimat de 2 ori pe zi.

3.5. DERIVAŢII DE ACIZI HETEROARILICI

3.5.1. Tolmetin. Sinonim : Tolectin.

Chimic : acid 1-metil(5-paratoluil-pirol-2 acetic) (fig. 3.7).

Medicamentul poate fi considerat un derivat de indometacin căruia i s-a „amputat" inelul metoxibenzoic ; aceasta ar putea explica frecvenţa mai mică a efectelor secundare de tip serotonin-like (477). Deşi este înrudit chimic cu derivaţii indolici, profilul clinic seamănă mai mult cu cel al derivaţilor de acid proprionic. Are acţiune antiinflamatoare similară aspirinei, dar cu toleranţă mai bună.

După administrarea perorală, absorbţia este completă şi foarte rapidă, astfel încît după circa 40 de minute se obţin concentraţiile plasmatice maxime : T 1/2 plasmatic este de aproximativ 5 ore. Este legat aproape în totalitate de proteinele plasmatice. Eliminarea se face renal ca atare şi sub formă de metaboliţi glucuronoconjugaţi.

Nu interacţionează foarte intens cu anticoagulantele perorale, putînd fi administrat concomitent cu acestea, deşi în primele zile de asociere se recomandă determinarea mai frecventă a timpului de protrombină. Celelalte interacţiuni nu au semnificaţii clinice deosebite, cu excepţia unei potenţări a acţiunii acestui derivat în cazul asocierii cu sărurile de aur şi paracetamolul (205 a).

Efectele secundare şi mai ales cele de tip gastrointestinal sînt frecvente, fiind întîlnite la aproximativ 1/3 din bolnavii trataţi. La circa 10% din aceştia este necesară întreruperea tratamentului. Mai rar au fost observate cefalee, ameţeli, rash, edeme, reacţii de hipersensibilitate.

Medicamentul este indicat pentru tratamentul bolilor reumatismale cu intensitate medie a simptomatologiei. În formele severe pot fi necesare asocieri. Spre deosebire de alte AINS moderne, nu este eficace în gută. Se găsește sub formă de tablete de 200 mg și supozitoare de 400 mg. Dozele obișnuit recomandate sînt de 1 600—2 000 mg/zi, fracționat. Se recomandă prudență în cazul administrării la bolnavi cu antecedente de ulcer gastroduodenal.

3.5.2. **Zomepirac.** Sinonim : Zomax (fig. 3.7).

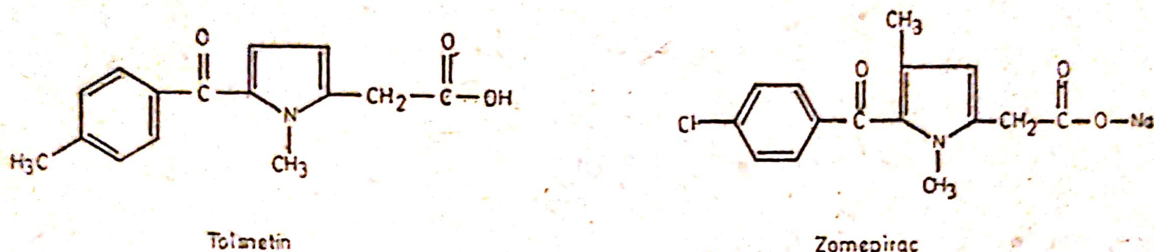


Fig. 3.7. — Derivați de acizi heteroarilici.

Produs înrudit structural cu tolmetinul și totuși diferit de acesta prin proprietățile clinice. Predomină activitatea analgezică de intensitatea celei morfinice. Produsul a fost totuși retras din uz din cauza efectelor secundare.

9.6. DERIVAȚII DE ACIZI INDOLICI ȘI INDENICI

3.6.1. **Indometacinul.** Sinonime : Amuno, Artrocin, Comfortid, Indocid, Indocin, Indolor, Indomec, Indometazin, Indometin, Indoflex, Imbrilon, Indometsin, Metindol, Peralgon.

Chimic : acid 1(p-clorobenzoil)5-metoxi-2-metilindol-3-acetic (fig. 3.8).

Indometacinul este unul din cele mai active medicamente antiinflamatoare nesteroidiene existente. Acțiunea antiinflamatoare este datorită inhibării puternice a ciclooxigenazei. La acțiunea antiinflamatoare

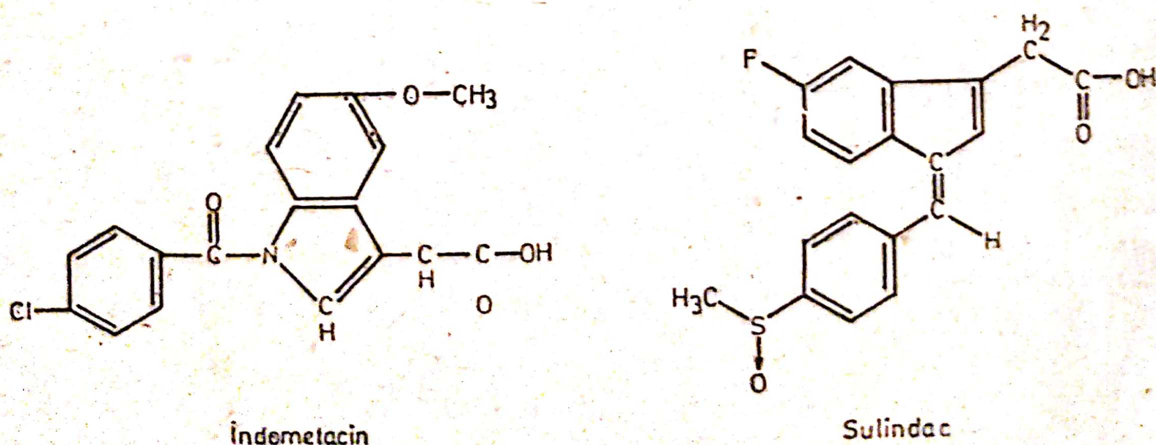


Fig. 3.8. Derivați ai acizilor indolici și indenici.

contribuie și inhibarea migrării leucocitelor spre focarul inflamator, acțiune care este probabil independentă de cea exercitată asupra prostaglandinelor. Decuplează fosforilarea oxidativă din mitocondriile hepatice și condrocitare, ceea ce duce în cazul ultimelor, la scăderea sintezei de mucopolizaharide.

Pe cale orală, resorbția este rapidă, iar acțiunea terapeutică începe să apară după 2 ore și se menține circa 6 ore. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după trei ore, dacă medicamentul este administrat „à jeun" și mai tardiv, dacă se ia după mese. Circulă aproape în totalitate legat de proteinele plasmatice. T 1/2 plasmatic este de 4—12 ore, cu variații individuale mari. Metabolizarea medicamentului începe rapid după absorbție, fiind conjugat în compuși inactivi, care se elimină prin urină, bilă și materii fecale. În ultimii ani s-a descris existența unei recirculări enterohepatice a indometacinului (56, 55). O proporție variabilă, între 40 și 100% dintr-o doză dată este eliminată prin bilă sub forma glucuronoconjugaților, care sînt apoi hidrolizați în intestin și, ulterior, reabsorbiți. Variabilitatea proporției de medicament care este astfel recirculat, ar putea explica T 1/2 plasmatic îndelungat, uneori pînă la 76 de ore, ca și producerea ulcerelor duodenojejunale (secțiunea 2.4.6). O mică fracțiune de circa 10—20% se elimină ca atare prin urină prin mecanism de secreție tubulară activă. În lichidul sinovial concentrațiile utile terapeutic se obțin după circa 3 ore de la administrare, dar persistă mai mult decît în plasmă.

Interacțiunile medicamentoase sînt variate. Indometacinul nu se asociază cu aspirina din cauza reducerii reciproce a eficacității. Interrelațiile pot fi însă mai variate și, în unele cazuri se poate ajunge la o potențare a activității indometacinului, prin facilitarea absorbției. În asociere cu probenecidul, indometacinul nu modifică acțiunea uricozurică a acestuia. Are loc însă creșterea concentrației plasmatice de indometacin. Nu modifică acțiunea anticoagulantă a dicumarinei, iar asupra furosemidului induce scăderea acțiunii natriuretice. Indometacinul micșorează acțiunea hipotensoare a propranololului și a diureticelor tiazidice.

Efectele secundare pot fi variate. Se menționează cefalee, vertij, confuzie mintală, fenomene reversibile, legate de doză. Parte din efectele secundare care afectează sistemul nervos central ar putea fi datorate structurii serotonin-like a medicamentului (477). Cel mai frecvent însă se observă tulburările gastrointestinale variate, de la un ușor disconfort epigastric și pînă la hemoragii digestive severe ; acestea pot apărea în orice moment al tratamentului, ceea ce impune o supraveghere atentă a celor tratați cu indometacin. Unii autori (407) au propus asocierea indometacinului cu salicilatul de sodiu, în proporție de 1/10, care ar scădea semnificativ acțiunea iritantă gastrică, fără să modifice acțiunea antiinflamatoare. Rareori se menționează trombocitopenia, cu sau fără purpură, depresiunea psihică severă cu halucinații sau chiar psihoze, urticarie, prurit sau astm alergic, alergie încrucișată cu aspirina. Alți autori vorbesc de anemie prin deficit de eritropoietină, care este inhibată o dată cu prostaglandinele. Supozitoarele cu indometacin pot fi o cauză de iritație locală anorectală, reversibilă după încetarea tratamentului.

După epoca de aur a aspirinei, indometacinul a devenit astăzi „pîinea cea de toate zilele" a multor reumatici și mai ales a celor cu PR, spondilită sau gută. Toleranța este foarte variabilă, de la un caz la altul, fiind condiționată, probabil de factori multipli, inclusiv genetici. Se remarcă o toleranță mai bună a supozitoarelor decît a capsulelor, primele avînd și avantajul unui efect mai prelungit. La aproximativ 20—30% din bolnavii tratați, administrarea trebuie întreruptă din cauza efectelor secundare.

Există trei scheme principale de administrare a medicamentului (218). Administrarea cu regularitate a unei doze de 20—50 mg de 3 ori pe zi, în tratamentul afecțiunilor cronice de tipul PR ; administrarea regresivă în bolile cu rezoluție spontană (tip gută) și administrarea unică, în cursul zilei, de obicei seara (50—1 000 mg). Aceasta din urmă ar avea și avantajul scăderii frecvenței unora din efectele secundare (irigație gastrică, cefalee).

Medicamentul este disponibil în forme de prezentare multiple. Capsule de 25 și 50 mg, de 100 mg (retard), sirop care conține 25 mg/5 ml, supozitoare de 50 și 100 mg. Dozele obișnuite sînt de ordinul a 75—100 mg/zi. În PR sau spondilite pot fi administrate 50—100 mg în capsule sau supozitoare. În criza de gută pot fi administrate 100 mg ziua și 100 mg în cursul nopții, pentru perioade scurte. De asemenea se obțin rezultate bune prin administrarea IM. in doze de 75 mg/zi, 2 zile (145). Unguentul cu indometacin 1% este recomandat mai ales în formele de reumatism abarticular (o schemă de tratament cuprinde 4 aplicații pe zi, aproximativ 2 g unguent 1%/zi, timp de 14 zile) (179).

În cazul folosirii indometacinului se recomandă prudență (205 a) la bolnavii cu boli psihiatrice, boala Parkinson sau epilepsie, care pot fi agravate de medicament. De asemenea, la cei cu hipersensibilitate la aspirină și care pot reacționa încrucișat și la indometacin. Prudență în administrarea la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală. Produsul este contraindicat la cei cu antecedente de ulcer gastroduodenal.

3.6.2. Derivați de indometacin. Acemetacin este un aster al indometacinului cu acidul glicolic. Considerat ca promedicament al indometacinului, farmacologic are eficacitate similară cu acesta, dar beneficiază de o toleranță superioară, inclusiv efecte secundare gastrointestinale mai puțin frecvente. Metabolizarea se face hepatic (234), iar principalul metabolit este indometacinul. După administrarea perorală, absorbția este rapidă. Concentrațiile plasmatice de acemetacin, ca și cele de indometacin, au o mare variabilitate interindividuală. T 1/2 plasmatic pentru acemetacin este de circa 3 ore, iar cel al indometacinului este similar celui observat în cazul administrării sale ca atare. Într-un studiu dublu orb încrucișat (251) între diclofenac (60 mg de 3 ori pe zi) și acemetacin (50 mg de 3 ori pe zi), se afirmă superioritatea acestuia din urmă, în condiții de toleranță similară. Într-o altă cercetare recentă (228) medicamentul este administrat în doze între 60 și 180 mg/zi timp de un an la bolnavi cu PR ; se constată o bună toleranță a produsului (reacții secundare la 7,8%) și păstrarea eficacității substanței de bază.

• **Repanidal.** Preparatul este un ester al indometacinului cu acidul tropic (262). A fost încercat în PR și artroze, în comparație cu indometacinul, administrat în doze echimoleculare (35 mg și respectiv 25 mg de 3 ori pe zi). Se consideră că eficacitatea este cel puțin egală cu cea a indometacinului, dar cu o toleranță net superioară.

Pentru alți produși din această categorie, glucametacin (140—240 mg/zi) (152) și proglumetacin (150 mg de 2 ori pe zi) (51) nu am găsit suficiente date în literatura consultată pentru a discuta poziția lor față de cea a produsului de bază.

3.6.3. **Sulindac.** Sinonime: Arthrocine, Clinoral, Clinoril. Imbaral.

Chimic: acid 5-fluoro-2-metil-1-(4-metil-sulfinilbenziliden)-inden-3-acetic (figura 3.8).

Este un derivat inden-acetic similar indometacinului, creditat cu acțiuni antiinflamatoare similare, dar cu o toleranță mai bună.

Se absoarbe bine după administrarea perorală sau rectală; absorbția este mai lentă atunci cînd medicamentul este administrat o dată cu alimentele. T 1/2 plasmatic este de circa 7 ore. Este metabolizat în derivatul sulfid, care este de fapt agentul activ și care are o persistență de 18 ore, apoi în derivatul sulfonă, care și-a pierdut activitatea. Eliminarea se face prin urină și bilă sub forma glucuronoconjugaților.

În general nu are interacțiuni remarcabile cu alte medicamente, dar necesită o oarecare prudență în cazul asocierii cu anticoagulantele perorale.

Deși se admite că are puține efecte secundare, există și în acest caz o importantă variabilitate individuală. La 25—30% din bolnavi, poate să dea epigastralgii, grețuri etc. Foarte rar au fost comunicate cazuri de anemii aplastice după sulindac.

Este indicat ca antialgic în artroze sau pentru acțiunea sa antiinflamatoare în formele moderat evolutive de PR. În spondilite preparatul nu este suficient de activ. Poate fi folosit în reumatismele abarticulare și în gută.

Medicamentul este prezentat sub formă de comprimate de 100 și 200 mg. Sînt recomandate doze de 400 mg/zi, divizate în 2 prize. Se impune prudență în cazul administrării la bolnavii cu antecedente de ulcer gastroduodenal.

3.7. DERIVAȚII DE PIRAZOLINDIONĂ

3.7.1. **Fenilbutazona.** Sinonime: Butacote, Butadion, Butapirazol, Butazolidin, Fenilbutazona, Romasyl, Spondryl, Ultra-Demoplas.

Chimic: 1,2-difenil-4-butil-pirazolidid-3,5-dionă (fig. 3.9).

Este considerată cel mai puternic dintre AINS existente și utilizabile la om. Deși folosirea a început să fie controversată din cauza unor efecte secundare grave, medicamentul își păstrează un loc important în tratamentul unora din bolile reumatice. Farmacologic are acțiuni puter-

nice antiinflamatoare, analgezice și antipiretice. Modul de acțiune este complex. Acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine, decuplarea fosforilării oxidative, stabilizarea membranei lizozomale etc.

Pe cale digestivă, fenilbutazona se resoarbe bine, atingînd concentrațiile sangvine maxime după 2 ore. În circulație este legată de proteinele sangvine în proporție de 98%. În hepatopatiile cronice poate crește fracțiunea liberă, prin scăderea serumalbuminelor. Timpul de înjumătățire al concentrației plasmatice are variații interindividuale mari, fiind situat între 29 și 175 ore. Se elimină prin urină sub forma derivaților glucuronoconjugați și hidroxilați. Prin metabolizarea hepatică iau naștere doi metaboliți cu activitate antiinflamatoare intensă : alfa-fenilbutazona și oxifenbutazona.

Fenilbutazona are multiple interacțiuni posibile cu alte medicamente. Acestea au loc prin deplasarea altor medicamente din legăturile lor cu proteinele plasmatice, prin interacțiuni în faza metabolizării hepatice și în timpul eliminării renale. Astfel, fenilbutazona crește mult activitatea anticoagulantelor perorale, acțiunea hipoglicemiantelor perorale de tip tolbutamidă sau clorpropamidă, acțiunea fenitoinei. Prin retenția hidrosalină pe care o induce, fenilbutazona inhibă acțiunea diureticelor și a medicamentelor antihipertensive. Prin dislocarea hormonilor tiroidieni din legăturile cu proteinele plasmatice, poate interfera cu probele care apreciază funcția tiroidiană. În cazul administrării concomitente, colestiramina reduce absorbția digestivă a fenilbutazonei.

Există o mare variabilitate a toleranței individuale la fenilbutazonă. Incidența reacțiilor secundare este de aproximativ 25% și este una din cauzele care fac dificilă administrarea medicamentului pe termen mai îndelungat. Cele mai frecvente efecte secundare sînt : grețuri, vărsături epigastralgii, uneori diaree, erupții urticariene, hepato- și nefropatii toxice, hemoragii digestive, uneori perforații digestive, stomatită ulcerativă, retenție hidrosalină. Amintim și pe cele care decurg din interacțiunea cu alte medicamente (anticoagulante și antidiabetice, perorale, fenitoine etc.). Dintre efectele secundare menționate, subliniem hemoragia digestivă superioară, care poate fi și cauză de deces. În Marea Britanie (205 a) se apreciază că, în fiecare an, cel puțin 25 pacienți sucombă prin complicațiile hematologice provocate de fenilbutazonă, grupa de populație cea mai expusă la aceste complicații fiind femeile după 60 de ani. În grupa de vîrstă între 13 și 30 de ani este mai de temut aplazia medulară, care poate fi fatală mai ales prin hemoragii masive datorate trombocitopeniei. Procentual, efectele secundare provocate de fenilbutazonă se repartizează astfel : 70% accidente hematologice, 12% hemoragii digestive, restul de 18% fiind celelalte reacții menționate. Aplazia medulară prin mecanism alergic survine de obicei după o perioadă scurtă de tratament cu fenilbutazonă. Unii autori consideră că 87% din cazurile de agranulocitoză apar în primele 3 luni de tratament, față de numai 30% din cele de anemie aplastică ; cel puțin 50% din acestea survin după minimum un an de tratament. Aceste reacții pot apărea brusc, chiar între hemoleucogramele de control făcute la 4—5 săptămîni interval. Formele

grave, letale, survin cu o incidență de 16,7 la 100 000 pacienți-an pentru fenilbutazonă și mai frecvent, 40 la 100 000 pacienți-an pentru oxifenbutazonă ; fenilbutazona ar fi răspunzătoare de mai mult de 1/3 din accidentele hematologice medicamentoase, dacă se exclud cele prin terapia antineoplazică (205 a).

Datorită acțiunii antiinflamatoare puternice, fenilbutazona este indicată mai ales în formele de reumatism cu o componentă inflamatoare intensă, precum PR, spondilartrita ankilozantă, guta etc.

Deși este considerat cel mai puternic antiinflamator, utilizarea este mult limitată de efectele secundare, care sînt frecvent semnalate. Mai ales la bolnavii cu vîrsta peste 60—65 de ani se impune prudență deosebită în utilizare din cauza frecvenței mai mari a efectelor secundare la aceste categorii de vîrstă.

Fenilbutazona trebuie să rămînă un medicament pentru crizele acute, care necesită un tratament energic.

Fenilbutazona se poate administra pe cale orală, în drajeuri de 100 sau 200 mg, în doze de atac care să nu depășească 600 mg/zi, timp de 2—3 zile, după care se trece la doze de întreținere de 200—400 mg/zi pentru perioade limitate de timp, care să nu depășească 10 zile.

Un preparat util este și *fehinizonul*, care conține fenilbutazonă 100 mg, hidroxid de aluminiu 95 mg și cloropiramină 4 mg pentru un comprimat ; ultimele două sînt adăugate pentru ameliorarea toleranței digestive și respectiv, pentru combaterea unora din reacțiile alergice. Supozitoarele de 250 mg se administrează de obicei seara, pentru combaterea redorii matinale.

În episoadele de activitate inflamatoare intensă, se poate administra sub formă injectabilă, intramuscular, fenilbutazona în fiole care conțin 200 mg ; substanța trebuie administrată profund intramuscular.

Unguentul cu fenilbutazonă conține 4 g substanță activă și este eficace mai ales în reumatismul abarticular.

Datorită efectelor secundare menționate, în cursul administrării sînt necesare controlul periodic al hemoleucogramei, examenul sumar de urină, ca și prevenirea bolnavului, în sensul observării și semnalării precoce a unora din efectele secundare. Din aceleași considerente, nu se administrează fenilbutazona la cardiacii decompensați sau la cei cu insuficiență renală, insuficiență hepatică, ulcer gastroduodenal, la bolnavii care primesc concomitent anticoagulante sau antidiabetice perorale.

3.7.2. Oxifenbutabona. Sinonime : Butaflogin, Butanona, Butapirone, Butilene, Cronaril, Eureumin, Febutolo, Flemeril, Floghene, Flogitolo, Flogostop, Imbun, Inflamil, Phlogase, Phlogistol, Tanderil.

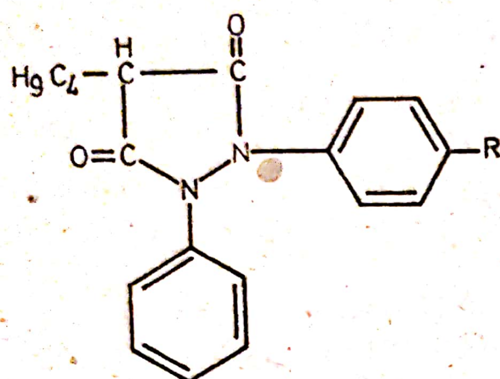
Chimic : 4-butil-1-p-hidroxifenil-3,5-dioxo-2-fenil-pirazolidin-monohidrat (fig. 3.9).

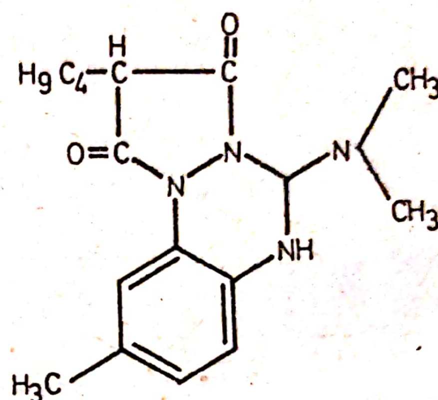
Inițial s-a considerat că metabolitul principal al fenilbutazonei ar avea efecte secundare mai reduse decît fenilbutazona, dar această supoziție nu a fost confirmată. A fost retras din uz în multe țări, una din cauze fiind cea teratogenă.

3.7.3. Asocieri cu fenilbutazona

• **Durestop** — drajeuri care conțin fenilbutazonă 100 mg și isopirină 200 mg (vezi fig. 1.4), și

• **Tomanol** — (Sinonim = Reumanol) — fiole de 5 ml, care conțin fenilbutazonă 600 mg și isopirină 1,2 g. Se administrează 2 drajeuri de 3 ori pe zi, ca doză de atac și apoi 1 drajeu de 2—3 ori pe zi pentru tratamentul de întreținere.





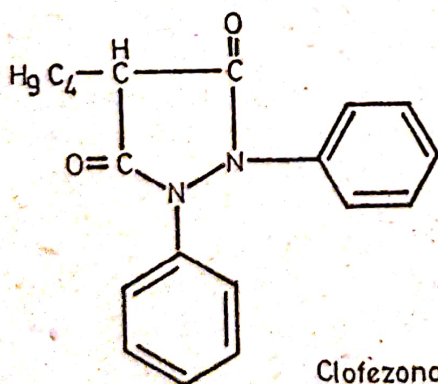
Fenilbutazona — R = –H

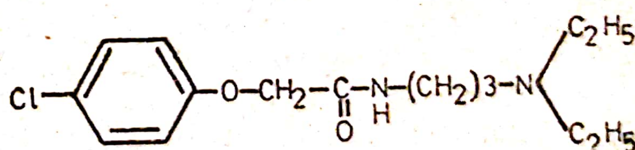
Azapropazona

Oxifenbutazona — R = –OH

Ketazon — $R = -CH_2-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3$

Sulfinpirazona — $R = -CH_2-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{S}-C_6H_5$





Clofezona

Fig. 3.9. — Derivați pirazolonici (pirazolidine)

• **Rheopyrin** (sinonime = Butapyrin, Pyrobutol, Rheumopyrin, Wafapyrin) — este prezentat sub formă de fiole de 5 ml, care conțin fenilbutazonă 750 mg și aminofenazonă 750 mg. Se administrează IM, o fiolă/zi sau la 2 zile, de obicei în serii de 5 fiole.

3.7.4. **Ketazon.** Sinonime : Chebutan, Kebuzon.

Chimic : keto-fenilbutazonă (fig. 3.9).

Farmacologic are aproximativ aceeași activitate antiinflamatoare cu fenilbutazona, dar acțiuni analgezice și antipiretice de intensitate mai mică ; de asemenea i se atribuie o toxicitate mai mică decît a acesteia. Se păstrează efectul uricozuric. Medicamentul este prezentat sub formă de fiole de 5 ml care conțin o soluție 20% și drajeuri de 250 mg. Se recomandă doze de 1—2 fiole/zi, administrate IM, ca tratament de atac, timp de 4—5 zile, apoi tratamentul de întreținere cu 1 fiolă/zi IM, sau 1 drajeu de 3 ori pe zi, doză care este scăzută în săptămînile următoare la 1 drajeu de 2 ori pe zi și respectiv 1 drajeu/zi. Are aceleași contraindicații și precauții ca și pentru fenilbutazonă.

3.7.5. **Clofezona.** Sinonim : Perclusone.

Chimic, este vorba despre asocierea a două substanțe (fig. 3.9) : 4-n-butil-1,2-difenil-3-hidroxi-5-oxo-3-pirazolonă, și N-(2-dietilaminoetil)4-clorfenoxiacetamidă, sub formă de dihidrat.

Farmacologic ambele substanțe au acțiune antiinflamatoare analgezică și antipiretică, care se potențează reciproc. Efectele secundare sînt mai mici decît la ceilalți derivați de fenilbutazonă, mai ales cele gastrointestinale.

Produsul este prezentat sub formă de capsule de 200 mg și supozitoare de 400 mg.

Poate fi administrat în scheme variate. Se recomandă 4—6 capsule/zi, 2—4 capsule + 1 supozitor/zi, 1 supozitor de 2—3 ori pe zi ; dozele se reduc corespunzător, după obținerea efectelor dorite. Se afirmă că majoritatea contraindicațiilor majore și precauțiilor clinice ale derivaților de fenilbutazonă sînt numai relative pentru acest preparat.

3.7.6. **Feprazona.** Sinonim : Methrazone. Este un derivat de fenilbutazonă, creat prin introducerea unei grupări terpenil, pentru ameliorarea toleranței digestive. A fost totuși retras din uz, din cauza efectelor secundare digestive și cutanate.

3.7.7. **Azapropazona.** Sinonime : Prolixan, Rheumox.

Chimic : 3(N,N-dimetilamino)-7-metil-1,2,4-benzotriazina (fig. 3.9).

Farmacologic (323) se distinge față de celelalte AINS prin capacitatea mai mică de inhibiție a sintezei prostaglandinelor (secțiunea 2.2.1), ceea ce ar explica și toleranța gastrică superioară a produsului. Alte diferențe între modul de acțiune al azapropazonei și fenilbutazonei sînt următoarele : inhibiția puternică a eliberării enzimelor lizozomale, inhibiția intensă a hemolizei hematiilor umane induse prin căldură, acțiune de stabilizare a membranelor, inhibiția proceselor de autoproteoliză din țesuturile inflamate, inhibiția slabă a încorporării de sulfat în proteoglicani, efectul slab citostatic în culturile de celule, inhibiție slabă a sintezei de mucopolizaharide în culturile de fibroblaști. Partea din aceste acțiuni explică relativa protecție pe care o exercită substanța asupra activității funcționale a condrocitelor ; de aceea, chiar în cursul admi-

nistrării îndelungate, nu are efecte nocive asupra cartilajului (agent protector antieroziv) (233).

După administrarea perorală este bine absorbită din tractul digestiv, predominant în duoden și intestinul subțire. Concentrațiile sangvine încep să crească la 4—6 ore de la administrare ; T 1/2 plasmatic este mare, de ordinul a 14—20 ore (323, 205 a, 444). Se leagă intens de proteinele plasmatice (90%). Nu suferă o metabolizare intensă și este eliminată predominant prin urină, în majoritate ca atare. Se presupune existența unei recirculări enterohepatice a substanței.

Efectele secundare (17) sînt moderat de frecvent întîlnite și relativ variate : pînă la 16% din bolnavii tratați necesită întreruperea administrării din cauza efectelor secundare și mai ales gastrointestinale. Acestea din urmă se întîlnesc la aproximativ 10% din cei tratați (frecvență situată între cea datorată aspirinei și cea datorată ibuprofenului). Cel mai frecvent este vorba despre grețuri, apetit scăzut, epigastralgii, meteorism, diaree ; sîngerările gastrointestinale sînt întîlnite la 0,2%, ulcerul gastric la 0,1%, iar cel duodenal la 0,5%. Efectele secundare renale sînt puțin importante, mai frecvent au fost semnalate edeme tranzitorii în primele zile de administrare, fără modificări funcționale renale. Mai mult, unii autori au raportat ameliorarea proteinuriei și creșterea albuminelor serice, atunci cînd produsul este administrat la bolnavi cu glomerulonefrită. Sistemul nervos central poate fi afectat la aproximativ 4% din cei tratați : de obicei cefalee, amețeli și, mai rar, oboseală, tinnitus, nervozitate, parestezii, tulburări de somn. Aparatul cardiovascular este rareori afectat : edeme ale membrelor inferioare (0,7%), mai rar tahicardie sau palpitații (0,06%). Au fost observate cîteva cazuri de alveolită pulmonară, posibil însă legate și de evoluția bolii de bază (PR). Alte efecte secundare înregistrate sînt cele cutanate, mai ales de tip rash sau prurit, de obicei limitate și care cedează la întreruperea administrării, precum și creșteri trecătoare ale transminazelor serice. În ansamblu, întreruperea tratamentului din cauza efectelor secundare se poate face la 1—16% din pacienți, predominant din cauza efectelor gastrointestinale.

Medicamentul este indicat (205 a) în PR, artrite seronegative, gută, artroze etc. Se consideră că este la fel de eficace ca aspirina în PR, și mai eficace decît ibuprofenul în artroze. Probabil că eficacitatea sa este similară cu cea a naproxenului. Este prezent în capsule de 300 mg. Dozele uzuale sînt de 1 200 mg/zi, în medie 17 mg/kilocorp/zi, administrat fracționat, cu ocazia meselor ; 300 mg de 4 ori pe zi sau 600 mg de 2 ori pe zi ; dozele mai mari de 1 800 mg/zi provoacă efecte secundare gastrointestinale mai accentuate. Efectul terapeutic se instalează treptat, după primele 3—4 zile de administrare ; pentru a afirma eficacitatea sau lipsa ei sînt necesare minimum 7 zile. Poate fi administrat și intravenos, în doze de 600 mg o dată.

Interacționează puternic cu anticoagulantele și antidiabeticele perorale, cu fenitonia ; asocierea cu aceasta este contraindicată. Nu au fost semnalate interacțiuni cu aspirina, digitoxina, laxativele, antiacidele, clo-

rochina, aurotioglucoza, prednisonul, D-penicilamina, azatioprina etc. Se recomandă evitarea administrării medicamentului la bolnavii cu ulcer gastroduodenal, la copii și femei gravide sau care alăptează.

3.8. OXICAMII

Grupul oxicamilor reprezintă progresul cel mai recent înregistrat în domeniul AINS ; ei aduc ca elemente de noutate asocierea unei eficacități clinice deosebite cu o bună toleranță și un T 1/2 plasmatic prelungit.

3.8.1. **Isoxicam.** Sinonim : Pacyl.

Chimic : 4-hidroxi-2-metil-N-(5-metil-3-isoxazol)2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamid-1, 1-dioxid (fig. 3.10).

Deși a demonstrat o bună eficacitate clinică, produsul a fost retras din uz din cauza reacțiilor secundare severe, mai ales cutanate.

3.8.2. **Piroxicam.** Sinonime : Erazon, Feldene.

Chimic : 4-hidroxi-2-metil-N-(2-piridil)-2H-benzotiazin-3-carboxamid-1, 1-dioxid (fig. 3.10).

Spre deosebire de ceilalți AINS, care au în moleculă o funcție carboxilică, derivații de oxicam au un grup enolic, care le conferă un caracter slab acid (similar fenilbutazonei, dar mai slab decît la naproxen și indometacin). A doua caracteristică a moleculei este lipofilia acesteia, comparabilă cu cea a naproxenului, mai mică decît la fenilbutazonă, dar mai accentuată decît la indometacin.

Farmacologic, are proprietăți antiinflamatoare, antipiretice și analgezice (159). Acțiunea antiinflamatoare este demonstrată experimental și clinic, și se datorește mai multor mecanisme.

În primul rînd este vorba despre inhibiția reversibilă a sintezei prostaglandinelor (62) ; la bolnavii cu PR, după tratamentul cu piroxicam s-a putut observa scăderea concentrației de prostaglandin E_1 și F_2 din lichidul sinovial. Inhibiția ciclooxigenazei este reversibilă și selectivă. Substanța nu determină inhibarea tromboxansintetazei, prostaciclinsintetazei sau lipooxigenazei. Aceste proprietăți ar putea explica toleranța digestivă superioară a preparatului.

Un al doilea mecanism privește inhibarea producției de anion superoxid de către neutrofilele stimulate. De asemenea, s-a observat scăderea producției de factor reumatoid de tip OM (secțiunea 2.2.1). Nu influențează apreciabil subpopulațiile limfocitare, inclusiv celulele NK (210). Ca și pentru celelalte AINS, s-au mai demonstrat inhibarea eliberării de enzime lizozomale, inhibarea agregării trombocitare *in vitro* și *in vivo*, inhibarea migrării monocitelor spre focarul de inflamație. Produsul ar putea face parte din substanțele AINS, care au tendința de a acționa remisiv în PR, deoarece după administrarea sa se observă tendința ameliorării parametrilor biologici de inflamație (159).

Unul din aspectele importante este lipsa efectelor nocive asupra metabolismului condrocitar, ceea ce permtie administrarea sa în siguranță, în artroze.

Absorbția digestivă, bună, este puțin influențată de administrarea concomitentă cu alimentele. Asocierea cu antiacidele nu modifică semnificativ absorbția. Farmacocinetica preparatelor perorale simple este lineară (159). Concentrațiile plasmatice maxime sînt direct proporționale cu doza administrată, pentru valori ale acestora situate între 10 și 100 mg. T 1/2 plasmatic este mare, fiind situat între 34 și 62 de ore. Concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse după 1—8 ore de la administrare, în funcție de doza administrată. Frecvent se observă și un al doilea maximum al concentrației plasmatice, între 6 și 12 ore, datorat recirculației enterohepatice. Medicamentul este legat aproape în totalitate de proteinele plasmatice (99%). Parțial, farmacocinetica poate fi influențată de asocierea cu aspirina, dar aceasta nu are răsunet clinic apreciabil. Nu interacționează cu anticoagulantele. În cazul administrării mai îndelungate, concentrații plasmatice stabile se obțin după circa 12 zile. Concentrațiile atinse în lichidul sinovial reprezintă aproximativ 40% din cele plasmatice.

Metabolizat hepatic, medicamentul se elimină în cantități mici, sub formă nemodificată, prin urină (1,8%) și prin materiile fecale (8,8%), iar restul sub formă de metaboliți ; 30% dintr-o singură doză se elimină în primele 4 zile și aproximativ 84% în primele 19 zile. Nu au fost constante diferențe de farmacocinetică între sănătoși și bolnavi sau particularități ale acesteia la vîrstnici. Medicamentul influențează puțin funcția renală (465).

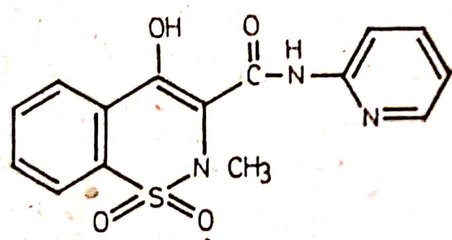
Efectele secundare sînt de mică intensitate și puțin frecvente. Cel puțin 85% din bolnavii la care se administrează apar fenomene secundare gastrointestinale ; ele impun oprirea administrării la 3,6% și pot fi grave (hemoragie digestivă, perforație) la mai puțin de 0,2%. Apariția efectelor grave nu este influențată de sex sau vîrstă. Riscul crește în cazul dozelor de 30 mg/zi sau mai mari, administrate timp mai îndelungat. Celelalte efecte secundare sînt mai puțin importante și au o frecvență globală de 15%. Mai des întîlnite sînt edemele de gambă, observate mai ales la bolnavi peste 70 de ani. Au mai fost citate creșteri trecătoare ale transaminazelor serice, fără semnificație gravă pentru funcția hepatică, și uneori, scăderi ale hemoglobinei și hematocritului, fără legătură cu eventualitatea unor sîngerări digestive, precum și creșteri mici și trecătoare ale ureii sangvine, rapid reversibile după întreruperea administrării. Scăderea agregabilității trombocitare se poate manifesta clinic prin creșteri moderate ale timpului de sîngerare. În sfîrșit, rareori sînt observate fenomene secundare din partea sistemului nervos central sau reacții cutanate.

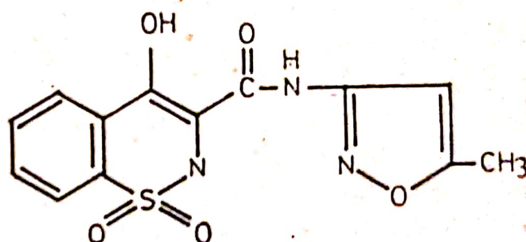
Indicațiile preparatului sînt largi, datorită proprietăților farmacologice și toleranței clinice bune ale acestuia. Ele acoperă aproape întreg aspectul afecțiunilor reumatismale. În bolile reumatice majore (PR, spondilartrite) se recomandă de obicei în doze zilnice unice de 20 mg, ad-

ministrate de preferință dimineața. În guta acută poate fi utilizat în doze de 40 mg/zi, în priză unică, după care se observă ameliorarea durerii, chiar din primele ore după administrare ; după 4—5 zile se scade doza la 20 mg/zi. În alte situații clinice însă, pot fi suficiente și doze mai mici, de 10 mg/zi.

Precauțiile în administrare sînt legate de sarcină și copii (pentru care nu s-a stabilit încă inocuitatea), ca și la bolnavii cu ulcer peptic, cei care primesc anticoagulante perorale sau la care este cunoscută hipersensibilitatea la aspirină.

Formele de administrare sînt variate (337). În afara comprimatelor obișnuite de 20 mg, sînt disponibile supozitoare de 20 mg tablete care pot fi dizolvate în apă sau mestecate, gel pentru aplicarea locală și fiole pentru administrare intramusculară. Supozitoarele au farmacocinetică similară preparatelor perorale. Spre deosebire de majoritatea preparatelor AINS, se administrează un singur supozitor pe zi, fără să fie nevoie de suplimentarea dozei prin administrarea de preparate perorale. Gelul 0,5% pentru administrarea topică are eficacitate similară cu cel de indometacin 1% ; după aplicarea acestuia concentrațiile sangvine re-





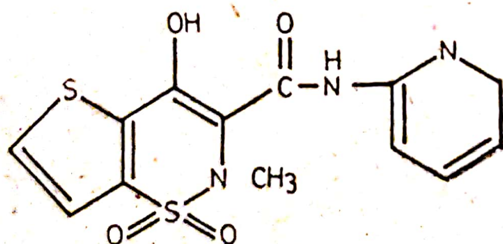


Fig. 3.10. — Derivați din grupul oxicamilor.

prezintă mai puțin de 10% din cele obținute după administrare perorală. Acțiunea clinică depinde astfel exclusiv de efectele locale. În sfîrșit, preparatul injectabil se administrează intramuscular în doze unice ; avantajul este obținerea mai rapidă a unor concentrații sangvine maxime.

3.8.3. **Tenoxicam.** Sinonime : Mobilat, Tilatil, Tilcotil, Tilstin.

Chimic : (fig. 3.10).

Particularitățile chimice (151) provin din înlocuirea inelului benzotiazinic prin unul tienotiazinic. Datorită acestui fapt, la caracterul slab acid al moleculei, se adaugă și un caracter hidrofilic mai accentuat decît la celelalte AINS. Ambele proprietăți asigură penetrabilitatea substanței în focarele de inflamație, absorbție digestivă bună și o acțiune iritativă moderată asupra mucoasei gastrice. În al doilea rînd lipofilitatea scăzută a substanței împiedică difuziunea acesteia în sistemul nervos central și piele, ceea ce explică efectele secundare reduse la aceste nivele.

Farmacologic (151, 428, 464), medicamentul are acțiune antiinflamatoare similară celei exercitate de piroxicam, diclofenac și indometacin, și mai intens decît cea a aspirinei, acidului mefenamic sau naproxenului. Ea este dublată de o acțiune analgezică importantă și cu debut rapid, datorită absorbției prompte. Activitatea antipiretică este mai slabă decît cea exercitată de paracetamol.

Mecanismul de acțiune este legat de inhibarea sintezei prostaglandinei ; în această privință efectul este mai puțin intens decît cel exercitat de indometacin și diclofenac, dar este compensat de persistența îndelungată a concentrațiilor sangvine utile. Nu există dovezi despre inhibarea selectivă a uneia sau alteia din prostaglandine. La efectul antiinflamator contribuie inhibarea producerii sau neutralizarea radicalilor liberi de oxigen din focarul inflamator, inhibarea migrării leucocitare spre situsul inflamator și scăderea activității fagocitare a neutrofilelor.

Farmacocinetica medicamentului are proprietăți interesante (184). După administrarea perorală absorbția este rapidă și completă, astfel încît concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse după 0,5—2 ore. Este caracteristică o biodisponibilitate apropiată de 100%, după administrarea concomitentă de alimente sau antiacide (concentrații maxime mai tardive și mai mici, dar nu și cantitatea totală de medicamente absorbită). Concentrațiile plasmatice stabile se ating după administrarea dozei de 20 mg/zi timp de 10—12 zile. În sînge circulă aproape complet legat de proteinele plasmatice (mai mult de 99%). Poate difuza prin membrana sinovială în lichidul sinovial, unde atinge concentrații de aproximativ 50% din cele sangvine. Nu există date suficiente privind transferul transplacentar sau în laptele matern. Este metabolizat hepatic în mod intensiv prin oxidare și hidroxilare, dar metaboliții sînt lipsiți de activitate biologică. Este eliminat biliar și suferă un anumit grad de recirculare enterohepatică. Aproximativ 2/3 din doza administrată este eliminată prin urină sub forma metaboliților, iar restul prin materiile fecale. T 1/2 plasmatic este foarte lung, fiind situat între 42 și 100 de ore, (în medie 72), ceea ce permite administrarea în prize zilnice unice. Farmacocinetica nu este influențată de prezența insuficienței renale, hepatice, de sex sau vîrstă.

Efectele secundare sînt rar întîlnite și de mică intensitate. Cel mai frecvent se observă cele de tip gastrointestinal (durere epigastrică, greţuri, vărsături, balonări postprandiale etc.) ; frecvența lor este mai mică decît cea întîlnită după piroxicam. Mai rar citate sînt efectele secundare

din partea sistemului nervos central (cefalee, amețeli), rashul cutanat, urticaria, edemele etc.

Nu au fost observate interacțiuni importante cu alte medicamente (hidroxidul de aluminiu, cimetidina, antidiabeticele perorale, diureticele, anticoagulantele perorale). În cazul aspirinei, dozele mici (0,9 g/zi) nu au efecte semnificative, dar cele mari (3,9 g/zi) deplasează tenoxicamul din legăturile acestuia cu proteinele sangvine și îi grăbesc eliminarea.

Din punct de vedere clinic, în studii mai ample și pe termen lung, produsul este eficace în PR, artroze, gută reumatism abarticular etc., în doze de 20 mg/zi. Eficacitatea ca antiinflamator și analgezic este similară celei exercitată de diclofenac (100 mg/zi), ibuprofen (2,4 g/zi), indometacin (75 mg/zi, neproxen (500 mg/zi), dar cu o toleranță clinică mult superioară. Față de piroxicam (20 mg/zi) eficacitatea este cel puțin egală ; există cîteva studii care susțin superioritatea tenoxicamului, dar nici unul care să afirme pe cea a piroxicamului. Eficacitatea medicamentului nu crește semnificativ după doze mai mari de 20 mg/zi, dar în schimb crește semnificativ frecvența efectelor secundare.

Se pare că medicamentul este unul din AINS cele mai utile în tratamentul simptomatic al bolilor reumatismale, datorită eficacității clinice și deosebitei sale toleranțe.

3.8.4. **Droxicam** este un promedicament care în organism este metabolizat la piroxicam. Într-un studiu dublu orb randomizat practicat pe voluntari sănătoși se compară toleranța acestuia față de piroxicam (380). Ambele sînt administrate în doze unice de 20 mg/zi. Nu se pun în evidență fenomene de acumulare ; concentrațiile serice de piroxicam obținute sînt similare în ambele cazuri și se situează la nivelul celor utile terapeutice. Eficacitatea clinică este studiată în gonartroze (176) (studiu dublu orb randomizat, față de piroxicam), în doză de 20 mg/zi, administrată 3 săptămîni. Nu se găsesc diferențe semnificative între cele 2 preparate. Într-un alt studiu (43) se confirmă aceste rezultate, deși numai pe un număr mic de bolnavi.

3.8.5. **Meloxicam.** Sinonim : UH-AC 62XX.

Experimental (136) s-a demonstrat eficacitatea acestui nou derivat de oxicam pe modelul de artrită indus prin adjuvant la șobolan. Față de piroxicam, efectele favorabile apar la doze mult mai mici ; acestea previn nu numai apariția tumefierilor articulare, dar și leziunile osoase și cartilaginoase ; previn creșterea în greutate a splinei, creșterea VSH și modificarea raportului albumine/globuline serice. Toate aceste acțiuni sînt dependente de doză. Spre deosebire de aceasta, piroxicamul are acțiuni similare, dar numai după doze mari. Pe același model experimental, diclofenacul în dozele necesare împiedicării apariției artropatiei, are efecte minime asupra celorlalți parametri.

Proprietățile farmacocinetice (58, 441) au fost studiate la animale și la om. Spre deosebire de ceilalți oxicami, are un T 1/2 plasmatic mai mic, de numai aproximativ 20 de ore după administrarea perorală și respectiv 23 ore după cea parenterală. Se elimină prin urină, predominant sub formă de metaboliți. Poate fi administrat în priză zilnică unică.

Toleranța clinică este bună, iar efectele secundare sînt rar întîlnite (326 a). Într-o primă cercetare asupra eficacității clinice (414) medicamentul este administrat la bolnavi cu PR, spondilartrite și artroze. Se administrează doze inițiale de 60 mg/zi, apoi de 30 mg/zi. Efectele secundare sînt întîlnite la 23% din bolnavi, dar sînt în general de mică intensitate. Tratamentul a trebuit să fie întrerupt numai la 5 din 179 de bolnavi tratați (efecte de tip gastrointestinal, cefalee etc.).

3.9. ALTE SUBSTANȚE

În acest paragraf au fost incluse o serie de AINS nou introduse, care nu fac parte din clasele chimice menționate pînă acum : nabumetone, etodolac, lonazolac.

3.9.1. **Nabumetone.** Sinonim : Relifex.

Chimic : 4-(6-metoxi-2-naftil)-butan-2-onă (3.11).

Este vorba despre o nouă clasă chimică de substanțe AINS și anume *naftilalkanonele,* care nu au caracter de acid. Farmacologic (363) medicamentul este un inhibitor slab al sintezei de prostaglandine. Totuși, pe modelele experimentale animale are activitate antiinflamatoare accentuată. În aceste situații, spre deosebire de celelalte AINS, administrarea concomitentă de aspirină nu scade activitatea, ci are efecte aditive. Are activitate analgezică de intensitate medie, comparabilă cu cea a fenilbutazonei. Acțiunea antipiretică este comparabilă cu cea a paracetamolului și este dependentă de doză. Substanța se comportă ca un promedicament, care în sine are proprietăți antiinflamatoare modeste ; principalul său metabolit este acidul 6-metoxi-2-naftil-acetic (6-MNA) și acesta este responsabil de activitatea farmacologică. În afara prostaglandinelor mai

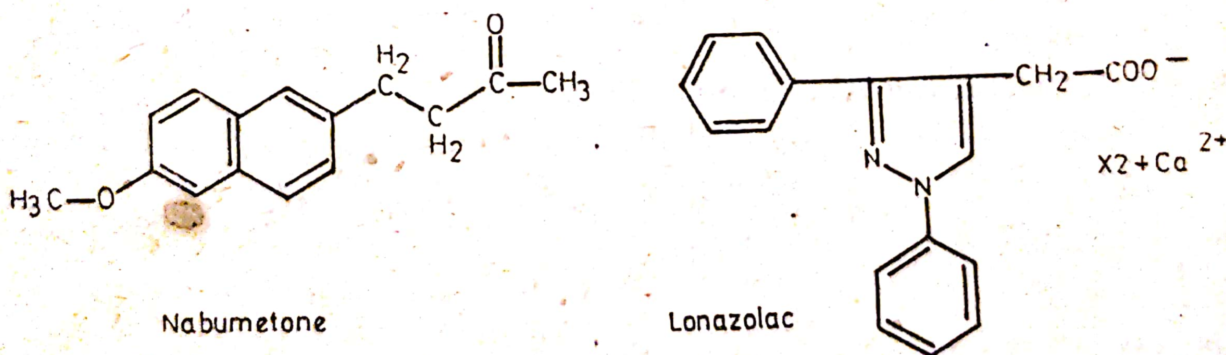


Fig. 3.11. — Alte medicamente AINS.

acționează prin intermediul inhibării migrării leucocitelor spre focarul de inflamație (atît pentru infiltratele precoce cu neutrofile, cît și pentru cele tardive cu monocite) și prin inhibarea eliberării enzimelor lizozomale.

După administrarea perorală, absorbția este bună și în proporție de 90% are loc în duoden și intestinul subțire. Administrarea de lapte sau

alimente crește ritmul absorbției. Concentrațiile plasmatice de echilibru sînt atinse după cîteva zile de administrare. În plasmă medicamentul circulă sub forma 6-MNA ; concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse după aproximativ 6 ore de la administrare. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 24 de ore, ceea ce permite administrarea în priză zilnică unică. Atît substanța inițială, cît și 6-MNA suferă metabolizări ulterioare succesive spre alți compuși, care sînt lipsiți de activitate farmacologică. Eliminarea se face pe cale renală, sub formă de metaboliți și conjugații acestora.

Efectele secundare au frecvențe mici. Mai des întîlnite sînt cele digestive, dar frecvența și intensitatea acestora este mai mică decît la AINS obișnuite : dureri abdominale, grețuri, vărsături, diaree (2,3—6,9%). Prin hematii marcate cu crom-51 (278) nu se constată diferențe semnificative între placebo și nabumeton în ceea ce privește producerea microhemoragiilor digestive, dar acestea sînt semnificativ mai mari după aspirină. Într-un studiu endoscopic (521) al acestui medicament, comparativ cu naproxen se demonstrează că primul este semnificativ mai puțin toxic decît celălalt. Alte fenomene secundare mai rar întîlnite sînt cefalele, amețeli, rash, constipație etc. Influențează mai puțin factorii hemostazei decît celelalte AINS. Poate interacționa cu anticoagulantele și antidiabeticele perorale sau cu fenitoina.

Este prezentat sub formă de comprimate de 500 mg. Se recomandă în doze de 1 g/zi la adulți, administrat în priză unică, seara. În formele clinice severe se mai poate administra o doză suplimentară dimineața, de 0,5—1 g, pentru cîteva zile, maximum 10. La vîrstnici sînt recomandate doze mai mici (0,5—1 g/zi). Nu s-a stabilit siguranța administrării medicamentului la copii.

Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu hidantoina, anticoagulantele și antidiabeticele perorale, la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă sau insuficiență renală severă, la cei cu antecedente de ulcer gastroduodenal sau hipersensibilitate la aspirină.

Medicamentul a fost utilizat în PR, artroze. Pentru prima, i se atribuie o eficacitate similară aspirinei, la care se adaugă lipsa de efecte secundare notabile. La fel, se consideră cel puțin la fel de eficace cu sulindac (357) și respectiv diclofenac, în artroze (242).

3.9.2. **Etodolac.** Sinonime : Lodine, Ramodar, Ultradin.

Medicamentul este primul reprezentant al unei noi clase chimice, acizii piranocarboxilici. Din punct de vedere farmacologic (128) caracteristica substanței este faptul că inhibă selectiv ciclooxigenaza ; aceasta interesează enzima din țesuturile cu proces inflamator, dar nu afectează decît puțin sau deloc pe cea din mucoasa gastrică. Pe loturile de bolnavi studiați s-a putut demonstra absența leziunilor mucoasei gastrice după administrarea unei doze de cîteva ori mai mari decît cele necesare obținerii efectului terapeutic.

După administrare perorală (77), absorbția digestivă este rapidă. Concentrațiile plasmatice maxime apar după aproximativ o oră. În cazul

administrării cronice, T 1/2 plasmatic este suficient de lung pentru a permite două prize zilnice și, uneori, a uneia singure. Nu există modificări de farmacocinetică la vîrstnici.

Acțiunea analgetică (61) este relativ intensă și proporțională cu doza. Dozele de 100—200 mg sînt echivalente cu acțiunea dată de 650 mg aspirină sau 65 mg propoxifen. Debutul acțiunii analgezice survine la 30—60 de minute de la administrare, iar aceasta poate dura 6—12 ore, în funcție de tipul durerii. Acțiunea antiinflamatoare este de asemenea intensă și persistentă în timp ; în PR sînt eficace doze de 200—600 mg/zi, care sînt echivalente cu cele de 3,6—3,9 g/zi de aspirină, dar cu o toleranță superioară primului. Este considerată eficace și în atroze. Doza medie dé etodolac recomandată este de 400 mg/zi, administrată în două prize.

3.9.3. **Lonazolac.** Sinonim : Irbitren.

Chimic : (p-clomofenil)-1-fenilpirazol- 4-acetat (fig. 3.11).

Substanța formează un complex cu cuprul, de tipul Cu_2L_4 (471). Complexul astfel format are activitate de superoxiddismutază ; efectul este de aproximativ 10 ori mai mare decît la alți chelați de cupru. Acțiunea antiinflamatoare a medicamentului este considerată bună (418, 401 a). Într-un studiu dublu orb (232), eficacitatea în PR (în doze de 300 mg × 2/zi) este găsită comparabilă cu cea a diclofenacului (în doze de 50 mg de 2 ori pe zi).

3.9.4. **Proquazona.** Sinonim : Biarison.

Chimic este un derivat din seria chinazolinonelor, care are caracter acid : 1-izopropil-4-fenil-7-metil-2(-1H)-chinazolonă.

Proprietățile farmacologice (447, 205 a) sînt cele obișnuite în cadrul grupului AINS ; antiinflamatoare, analgetică și antipiretică. Acționează prin inhibarea sintezei de prostaglandine și stabilizarea membranelor lizozomale. Este eficace clinic în criza de gută acută, determinînd normalizarea rapidă a concentrațiilor serice de acid uric.

După administrare perorală sau rectală, absorbția este rapidă. Concentrațiile sangvine maxime apar după aproximativ 1 oră, iar în lichidul sinovial după circa 2—3 ore. Se leagă intens de proteinele plasmatice (96—98%). Metabolizarea se face hepatic, prin transformarea în mai mulți produși lipsiți de activitate farmacologică. Eliminarea se face prin urină (40—50%) și prin materiile fecale.

Efectele secundare pot să fie de tip gastrointestinal (durere epigastrică, grețuri etc.) și mai rar tahicardie, cefalee, rash cutanat. Se pare că nu interacționează cu anticoagulantele perorale.

Produsul este prezentat sub formă de capsule de 200 și 300 mg și supozitoare de 300 mg. Dozele obișnuit recomandate sînt de 400—600 mg/zi, în două prize. În cazurile acute se pot administra pentru durate mici de timp (sub 7 zile) doze pînă la 1 200 mg/zi, iar în cele cronice, dozele sînt de obicei sub 900 mg/zi.

3.9.6. **Fluproquazona** este derivatul fluorat al precedentului compus. Se utilizează mai ales pentru activitatea sa analgezică (205 a). În cazul administrării unice se recomandă doze de 100 mg. Eficacitatea este comparabilă cu cea a aspirinei. În formele cronice se administrează în doze de 100 mg de 3 ori pe zi și poate fi comparat cu indometacinul.

3.9.7. **Superoxiddismutaza.** Sinonime : Peroxinorm, Epurox.

Radicalii liberi de oxigen sînt anionul superoxid (O_2^-), peroxidul de hidrogen (H_2O_2), radicalul hidroxil ($OH-$) și singlet oxigenul ($^1O_2^-$). Ei apar în cursul unora din procesele metabolice celulare, inclusiv în cele din cursul procesului inflamator. Datorită reactivității chimice mari, contribuie în mod esențial la apariția sau accentuarea unora din aspectele biochimice ale inflamației (137) : generarea de factori chemotactici, distrugerea bazelor ADN eliberarea de enzime lizozomale, inhibarea altor enzime, depolimerizarea polizaharidelor, peroxidarea lipidelor etc. În condiții fiziologice, activitatea radicalilor liberi de oxigen este neutralizată de un echipament enzimatic complex, care este reprezentat de superoxiddismutază, catalază, unele peroxidaze. Plecînd de la rolul patogen al radicalilor liberi de oxigen în procesul inflamator s-a preconizat utilizarea unor preparate cu astfel de enzime, în ideea neutralizării acestora. Astfel de preparate sînt Peroxinorm care conține 4 mg orgoteină (sau superoxiddismutază) per fiolă, de origine animală și preparatul românesc *Epurox,* care conține superoxiddismutază, catalază, antioxidanți și antilipooxidanți (enzimele sînt extrase din sînge uman placentar și retroplacentar). Dezavantajul preparatelor de primul tip este originea lor animală, care induce riscul reacțiilor alergice, locale sau generale și faptul că nu au acțiune directă de epurare asupra radicalilor HO^- și H_2O_2.

Datorită faptului că este vorba despre proteine, administrarea lor se face numai parenteral sau local. În primul caz, după administrarea intramusculară (205 a), substanța are un T 1/2 plasmatic scurt, de numai 2 ore ; nu se cunoaște modul de eliminare, ea fiind probabil complet metabolizată.

Efectele secundare sînt de tip alergic și sînt rare. Alte efecte secundare posibile sînt cele de tip iritativ local. Se recomandă doze de 4 mg (o fiolă) intramuscular administrate inițial de patru ori pe săptămînă, apoi la intervale mai mari, în funcție de rezultatele clinice. Intraarticular se utilizează doze de 4 mg, o dată pe săptămînă, timp de 4—6 săptămîni. Nu se asociază cu anestezice locale din cauza insolubilizării orgoteinei. Se mai poate administra pe cale topică, locală. Se contraindică produsul la copii, în sarcină sau la lăuze. Rezultatele bune sînt comunicate în literatură în cazul administrării intraarticulare, în gonartroze (356), în gonartrita din PR (484). Într-un studiu comparativ (11) asupra eficacității acidului hialuronic și orgoteinei administrate intraarticular în gonartroză, se observă toleranțe și eficacități similare pentru ambele substanțe. Tratamentul local poate fi aplicat prin administrarea injectabilă a substanței în reumatismele abarticulare sau în leziunile sportive posttraumatice (34). Schema de tratament utilizată este similară precedentei, iar rezultatele sînt

de asemenea bune ; debutul acţiunii este imediat, iar ameliorări marcate se întîlnesc la circa 70% din bolnavi. Aplicarea topică a orgoteinei în epicondilită (485) este urmată de rezultate interesante ; se utilizează 3—4 aplicaţii locale/zi. Într-un studiu dublu orb faţă de metilprednisolon, se obţin rezultate bune similare, dar cu o toleranţă mai mare pentru preparatul enzimatic. Într-o altă cercetare (446) eficacitatea acesteia este considerată similară terapiei cu agenţi fizici ; rezultatele sînt şi mai bune în cazul asocierii celor două. Aceleaşi rezultate bune sînt obţinute faţă de metilprednisolon şi în periartrita scapulohumerală (92). În ceea ce priveşte preparatul Epurox, se comunică rezultate bune în artrita cronică juvenilă, PR la adult, artroze, reumatisme abarticulare (137, 101).

Epuroxul (produsul românesc al Institutului Dr. Cantacuzino) este mai bine tolerat ca peroxinomul (Leclerc), pentru faptul că este produs extras din placenta umană. Experimentul clinic (făcut la Centrul de Reumatologie) a totalizat rezultate bune şi o toleranţă foarte bună.

4. ANTIINFLAMATOARELE NESTEROIDIENE. DIFICULTĂŢILE ALEGERII ŞI ALE PRESCRIERII

Considerăm că din trecerea în revistă a principalelor clase de AINS a reieşit evident diversitatea mare a acestor preparate, a proprietăţilor lor clinice, formelor de prezentare, ca şi a efectelor secundare. Această diversitate deconcertează în primul rînd şi pune în mod sigur problema alegerii preparatului adecvat, pentru un caz clinic particular. Dar problema se complică şi mai mult prin intervenţia factorilor care ţin de bolnav ; este vorba de variabilitatea mare a răspunsului individual faţă de un acelaşi preparat AINS, de problemele care ţin de „terenul biologic" al bolnavului (inclusiv tipul de afecţiune tratată, sexul, vîrsta, alte afecţiuni concomitente, alte medicamente asociate cu administrare AINS etc.). În cele ce urmează vom expune în mod succint aceste probleme după cum urmează : variabilitatea răspunsului individual, clasificării clinice ale AINS, probleme ale terenului biologic, tipul de afecţiune reumatologică tratată, alte afecţiuni asociate, asocieri şi interacţiuni medicamentoase ale preparatelor de tip AINS, cîteva reguli generale de prescriere ale AINS.

• **Variabilitatea** răspunsului individual a izbit de la început pe clinicieni. Există puţini bolnavi care răspund la toate tipurile de AINS administrate ; cel mai frecvent unii răspund numai la o anumită clasă sau chiar numai la unii (unul) din reprezentanţii acesteia, răspuns independent de tipul bolii pentru care se administrează tratamentul. Potrivit părerii lui Kantor (245, 244) faptul s-ar putea explica prin :

— modalităţi sau intensităţi diferite de metabolizare a medicamentului ;

— posibilitatea ca răspunsul inflamator să fie determinat genetic ; datorită acestui fapt, unii bolnavi utilizează preferenţial un anumit tip de mediatori, celule etc., care sînt influenţate în mod diferit de AINS administrate ;

— în bolile cu evoluţie cronică şi mai ales PR, în funcţie de stadiul evolutiv al acesteia, poate predomina unul sau altul din mediatori, celule, mecanisme etc.

Această variabilitate a răspunsului individual se extinde şi asupra reacţiilor secundare. În mod similar deci, apariţia acestora nu este previzibilă nici măcar printre reprezentanţii aceleiaşi clase chimice.

4.1.2. În afara clasificării AINS, din punctul de vedere al structurii chimice, există numeroase alte clasificări întocmite pentru a răspunde scopurilor clinice, în ideea unei ierarhizări a AINS, pentru a favoriza alegerea şi utilizarea lor în practică. O clasificare simplă este cea în funcţie de T 1/2 plasmatic (vezi fig. 2.8). Aceasta poate furniza date utile, dar nu exclusive, despre frecvenţa prizelor cotidiene.

Suţeanu (418) propune criterii mai complexe ; efectul terapeutic, toleranţa, preţul de cost şi delimitează existenţa a trei categorii ;

— AINS de primă valoare : fenilbutazona, indometacinul ;
— AINS majore : aspirina, naproxen, piroxicam, diclofenac ;
— AINS minore : toate celelalte.

În funcţie de capacitatea de inhibiţie a sintezei prostaglandinelor, Fellmann (148) stabileşte trei categorii :

— AINS cu activitate puternică : indometacin, diclofenac, ketoprofen ;
— AINS cu activitate medie : naproxen, piroxicam ;
— AINS cu activitate slabă : isoxicam, ibuprofen, azapropazona.

Există însă autori (310 a) care aduc argumente serioase împotriva acestui tip de clasificări (AINS majore sau minore) şi în primul rînd faptul că nu sînt luate în consideraţie toate aspectele care pot interesa pe clinicieni la un moment dat. Din aceste motive, cu ocazia simpozionului de la Viena din 1986, un grup de specialişti elaborează o clasificare pe care o

criterii	*Grupul 1*	*Grupul 2*	*Grupul 3*	*Grupul 4*
1. acţiune	— bună	— puternică	— puternică	— puternică
2. efecte secundare	— rare — simple	— frecvente — periculoase	— frecvente — periculoase	— frecvente — periculoase
3. datele de farmacocinetică	— aproape necesare	— necesare	— absolut necesare	— absolut necesare
4. controale	— rare	— regulate	— prelungite	— prelungite
5. natura controlului	— simplă	— simplă	— frecvent	— frecvent
6. indicaţii	— frecvente	— precise	— foarte restrînse	— foarte restrînse
7. observanţă	— nesigură	— sigură	— absolut necesară	— prescriere dificilă sau imposibilă

Fig. 4.1. — „Piramida" AINS (Chloud-74).

denumesc „piramida AINS" şi care utilizează 7 criterii (74) : intensitatea acţiunii, efectele secundare, aspectele de farmacocinetică, necesitatea monitorizării, natura acesteia, indicaţiile administrării şi observanţa (fig. 4.1). Conform acesteia, se disting patru categorii principale de AINS :

— grupul 1 cuprinde AINS care pot fi şi sînt administrate cel mai frecvent fără precauţii deosebite : diclofenac, indometacin, acemetacin, ibuprofen, naproxen, azapropazona, ketoprofen, piroxicam etc.

— grupul 2 cuprinde medicamente cu eficacitate mai mare, dar și cu efecte secundare mai frecvente și mai periculoase. De aceea este necesară o monitorizare mai atentă a administrării lor. În această situație se află medicamentele grupului 1, cînd sînt administrate în doze mai mari, și altele precum : sulindac-tolmetin, pirprofen, fenbufen, flurbiprofen, carprofen etc. ;

— grupul 3 este caracterizat prin eficacitatea clinică deosebită, dar și prin efectele secundare frecvente și grave, care impun o supraveghere clinică atentă și prelungită, precum și cunoașterea aprofundată a datelor de farmacocinetică. Medicamentul tip este fenilbutazona ;

— grupul 4 este constituit din AINS cu proprietăți clinice interesante, dar care au fost retrase din uz în unele țări și care din această cauză nu mai pot fi utilizate în practică : benoxaprofen, zomepirac, izoxicam.

4.1. INFLUENȚA FACTORILOR DE TEREN

Vîrstnicii. Există mulți factori care pot influența farmacocinetica și metabolizarea AINS la această categorie de bolnavi. Dintre aceștia amintim pe următorii (217, 198, 319, 238) :

— modificări de absorbție prin scăderea motilității gastrice, scăderea suprafeței mucoasei gastrice, scăderea fluxului sangvin din aceasta, scăderea pH gastric. Toți aceștia acționează în general, în sensul scăderii concentrațiilor sangvine ;

— modificări ale distribuției : scăderea conținutului total de apă din organism și scăderea ponderală, care determină creșteri ale concentrațiilor sangvine de medicamente ; creșterea relativă a proporției țesutului gras acționează în sensul scăderii concentrațiilor sangvine în cazul substanțelor liposolubile ; scăderea serumalbuminelor ;

— factori de hemodinamică ; scăderea corespunzătoare și a fluxului sangvin hepatic, cu scăderea corespunzătoare a capacității funcționale de metabolizare hepatică, ceea ce poate avea ca efect creșterea concentrațiilor sangvine ;

— în ceea ce privește funcția renală au loc scăderea fluxului sangvin renal, a filtratului glomerular și a funcțiilor tubulare, care prin întîrzierea secreției pot contribui de asemenea la creșterea concentrațiilor sangvine.

Datorită acestor particularități de farmacocinetică, ca și a unora de reactivitate, bolnavii vîrstnici sînt în mod particular, expuși apariției efectelor secundare. Printre acestea sînt mai frecvente cele de tip gastro-intestinal și cele hematologice severe. Pentru primele sînt aduse date ilustrative interesante (198) ;

— vîrstnicii internați pentru ulcer hemoragic se recrutează de două ori mai frecvent din pacienții consumatori de AINS, decît cei cu aceeași afecțiune, dar cu vîrste mai mici ;

— pentru femeile cu vîrsta între 63 și 74 ani, numărul prescrierilor de AINS s-a triplat în perioada 1967—1982 ; concomitent, în aceeași perioadă s-a înregistrat pentru această categorie de vîrstă dublarea numărului de cazuri de ulcere perforate. Pentru vîrstele mai mari, frecvențele se triplează. În schimb, la bărbații între 65 și 74 ani frecvența ulcerului perforat scade, dar crește apoi brusc la cei peste această vîrstă ;

— la toate celelalte categorii de vîrstă, deşi frecvenţa prescrierii de AINS a crescut, incidenţa perforaţiei ulceroase a scăzut.

Despre influenţa *sexului* în privinţa apariţiei reacţiilor secundare (217) mai trebuie amintită existenţa faptului că pentru unele medicamente pot să existe diferenţe de cinetică în funcţie de sex (vezi secţiunea 3.1.1. salicilaţi).

La *copii*, problemele puse de administrarea şi alegerea AINS sînt de asemenea numeroase şi depăşesc în mare măsură scopul lucrării de faţă. Amintim (Baum, 1982, citat de 310 a) numai cîteva principii :

— copiii nu sînt numai nişte adulţi în miniatură ; în consecinţă, diferenţele privind posologia şi efectele secundare nu pot fi deduse linear din informaţiile existente la adult ;

— există, în general, tendinţa de apariţie mai puţin frecventă a reacţiilor secundare, decît la adulţi ;

— medicamentele cu T 1/2 mai lung ar putea fi mai avantajoase la această categorie de vîrstă.

Dintre AINS au fost recomandate iniţial, pentru administrarea la copii (203) suspensia de benorilat, siropul de ibuprofen, tolmetinul, acidul mefenamic (în cure scurte cu durata sub o săptămînă). Ulterior lista a fost completată cu indometacin, naproxen, diclofenac şi piroxicam.

Ca şi în cazul multor altor categorii de medicamente, la bolnavii cu deficit ponderal important se recomandă scăderea dozei de AINS administrată.

În ceea ce priveşte *sarcina*, nu există argumente experimentale pentru o acţiune teratogenă specifică. Totuşi, ca şi pentru celelalte medicamente, se preferă evitarea administrării lor în primele trei luni de sarcină. În lunile tardive, AINS ar putea avea efecte nocive asupra motilităţii uterine sau circulaţiei fetale (vezi secţiunea 3.1.1. salicilaţi) (203). Majoritatea AINS sînt eliminate prin secreţia lactată ; dar concentraţiile medicamentelor sînt de obicei mici ; în această situaţie se preferă utilizarea de AINS cu T 1/2 scurt şi administrarea lor imediat după supt (13).

4.2. AFECŢIUNI CONCOMITENTE EXISTENTE (198, 310 a)

• AINS cele mai toxice pentru tractul gastrointestinal sînt aspirina, indometacinul şi derivaţii de fenilbutazonă. Singurul dintre AINS care pare lipsit de efecte secundare pentru tractul gastrointestinal este etodolacul (lipsa inhibării ciclooxigenazei din mucoasa gastrică). De asemenea ibuprofenul şi benorilatul au potenţial mic de a genera leziuni gastroduodenale. La bolnavii cu ulcer peptic se recomandă în general evitarea administrării de AINS şi folosirea agenţilor fizici şi/sau a analgezicelor simple, dacă forma de boală o permite. În formele mai severe, care necesită un tratament mai susţinut, se recomandă asocierea, în condiţii de spitalizare, a cimetidinei (800 mg seara), a derivaţilor cu PGE_2 etc. Alte posibilităţi sînt : utilizarea supozitoarelor (cu indometacin), a comprimatelor enterosolubile, a promedicamentelor (sulindac, fenbufen, nabumetone, acemeta-

cin, droxicam etc.). Folosirea căii parenterale de administrare necesită confirmări ulterioare, privind securitatea acesteia. Cu toate acestea, majoritatea autorilor consideră ulcerul gastric ca o contraindicație absolută privind administrarea de AINS pe cale orală (poate cu excepția formelor enterosolubile), dar nu același lucru se poate spune și despre ulcerul duodenal, care ar putea fi conincident cu administrarea de AINS ;

- în cazul afecțiunilor sistemului nervos central (boli psihiatrice, epilepsie, Parkinson etc.) se evită administrarea indometacinului sau se prescrie cu multă prudență ;
- atunci cînd se dorește administrarea unui AINS care să influențeze mai puțin funcția renală, trebuie ales sulindacul și apoi acidul tiaprofenic ;
- derivații din grupul fenilbutazonei sînt contraindicați la bolnavii cu afecțiuni cardiovasculare decompensate ;
- dintre toate AINS, cele care nu au sigur acțiuni nocive asupra cartilajului, sînt diclofenacul și piroxicamul ;
- acidul mefenamic nu trebuie administrat la cei cu boli inflamatoare ale intestinului gros ;
- în sindroamele de malabsorbție, în general este necesară administrarea dozelor mai mari de AINS, după cum în hepatopatiile cronice severe trebuie scăzute dozele administrate.

4.3. TIPUL AFECȚIUNII REUMATOLOGICE TRATATE

Mowat (18, 319, 136) și Klinenberg (233) discută influența exercitată de complexitatea procesului inflamator subiacent bolii tratate, asupra răspunsului terapeutic, ca și asupra importanței reacțiilor secundare.

- În osteoartroze se poate produce un proces inflamator secundar. Tratamentul cu AINS este indicat datorită proprietăților lor analgezice și antiinflamatoare. Tratamentul este pur simptomatic, pentru că nu influențează evoluția procesului degenerativ de bază. Pe de altă parte, unele din AINS pot exercita efecte nocive directe asupra proprietăților funcționale ale condrocitului, astfel încît sînt direct nocive și trebuie evitate. Procesul inflamator este relativ simplu și, în sine, răspunde bine la majoritatea AINS administrate ; cu rezerva anterior exprimată, nu există diferențe semnificative de eficacitate între diferitele clase. În același timp se constată o frecvență relativ mică a efectelor secundare. În aceste situații ar trebui utilizați cu precădere acei agenți AINS la care predomină activitatea analgezică asupra celei antiinflamatoare.
- Reumatismele abarticulare sînt asociate cu prezența unui proces inflamator și răspund bine la administrarea de AINS. De asemenea, acestea dau rezultate bune și în tratamentul fibromiozitei sau fibromialgiei. Și acest tip de proces inflamator este relativ simplu, iar efectele secundare sînt mai rar întîlnite.
- Guta este caracterizată printr-un proces inflamator intens, cu debut acut. Tratamentul logic constă în întreruperea lanțului patogenetic

care determină procesul inflamator. În afara colchicinei, deosebit de eficace în această situaţie, dar asociată şi cu o mare toxicitate, sînt indicate AINS şi, în primul rînd fenilbutazona. De fapt aproape toţi compuşii AINS sînt eficace. Kilnenberg sublinia în această privinţă, că este mai interesant eşecul unei substanţe de tip AINS în gută decît eficacitatea sa (unul din exemplele posibile este tolmetinul). Este necesar ca tratamentul să fie început cît mai precoce şi cu doze mari, administrate în perioade scurte de timp. Reacţiile secundare sînt relativ puţin frecvente, cu condiţia administrării timp scurt a dozelor mari de AINS. Se pare că variaţia interindividuală a răspunsului clinic este mai mică decît în alte situaţii.

- Grupul spondilartritelor are tendinţa să introducă o diferenţiere mai accentuată în rîndul substanţelor AINS atît în sensul eficacităţii clinice, cît şi în cel al apariţiei mai frecvente a reacţiilor secundare. Studii riguros controlate au demonstrat eficacitatea mult mai mare a derivaţilor din grupul fenilbutazonei, decît al celor salicilici. Predominanţa sexului masculin şi a altor factori genetici care pot avea sau nu legătură cu antigenul $HLAB_{27}$, ar putea fi responsabile de frecvenţa relativ mică a efectelor secundare.

- Poliartrita reumatoidă este caracterizată printr-un proces inflamator de o deosebită complexitate. Salicilaţii au fost utilizaţi de la început, iar aspirina continuă să ocupe locul întîi în tratamentul său. Administrarea unor doze suficient de mari de aspirină poate să inducă inhibarea procesului inflamator şi ameliorarea clinică, dar aceste doze sînt, cel mai frecvent, rău tolerate de majoritatea bolnavilor. Într-o măsură mai mare sau mai mică, toate AINS pot fi eficace ; alegerea unuia sau a altuia din ele depinde de alegerea unui raport optim între beneficiu şi toxicitate, în cazul particular al unui bolnav dat. Nu există criterii care să permită aprecierea răspunsului la un anume tip de AINS, într-un caz dat, sau să permită aprecieri asupra posibilităţii apariţiei fenomenelor secundare. Datorită unor factori multipli (complexitatea procesului inflamator, doze şi durata tratamentului, coafectări viscerale multiple etc.), frecvenţa şi intensitatea fenomenelor secundare este mai mare decît în celelalte boli reumatologice.

4.4. INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE

4.4.1. În practica clinică, situaţia cea mai frecvent întîlnită este cea în care medicamentele AINS nu sînt administrate izolat, ci *în asociere* cu alte tipuri de substanţe active. Dată fiind complexitatea modului de acţiune al acestora, pot rezulta interacţiuni variate, din care unele cel puţin, neaşteptate sau chiar periculoase. Aceste interacţiuni pot să aibă loc în faza de absorbţie, în cursul transportului sangvin, al metabolizării hepatice şi/sau al eliminării. Parţial, unele din acestea au fost discutate ; deplasarea de către AINS a altor medicamente din legăturile lor cu proteinele sangvine (secţiunea 2.3.2). După cum s-a mai spus, pentru ca aceste

interacțiuni să devină semnificative clinic, este necesar ca ele să se manifeste în mai multe din fazele farmacocineticii. În secțiunea 2.3.1. au fost prezentate unele din interacțiunile în faza de absorbție. Le completăm, menționînd și alte aspecte : în cazul aspirinei, administrarea concomitentă de hidroxid de aluminiu, hidroxid de magneziu, carbonat de calciu și bicarbonat de sodiu are drept rezultat scăderea concentrațiilor sangvine de salicilat, prin intermediul alcalinizării urinii și, respectiv, al creșterii eliminării.

Mai complexe sînt interacțiunile care au loc în faza metabolizării (10). Astfel, medicamentele din grupul fenilbutazonei determină inhibarea metabolizării hepatice a anticoagulantelor și antidiabeticelor perorale, precum și a hidantoinei. Consecința imediată este creșterea concentrațiilor sangvine ale acestora din urmă, cu posibilitatea apariției reacțiilor toxice. Pentru warfarină și difenilhidantoină, inhibiția metabolizării este proporțională cu doza de fenilbutazonă administrată. Ea se completează cu deplasarea acestor medicamente din legăturile lor plasmatice și cu interacțiuni în faza de eliminare ; se explică astfel posibilitatea accidentelor hemoragice, a crizelor sau comei hipoglicemice și respectiv a fenomenelor toxice după difenilhidantoină. Ca și congenerii săi, azapropazona acționează la fel față de clasele menționate de medicamente ; s-au observat și publicat în literatură cazuri de comă hipoglicemică. Tot fenilbutazona poate crește ritmul de metabolizare hepatică al digitoxinei, cu posibile consecințe clinice (subdozaj digitalic ?). Pe de altă parte, aspirina întîrzie conjugarea hepatică a ketoprofenului (472).

În faza de eliminare, interacțiunile care pot să aibă loc sînt de asemenea variate. Fenilbutanoza inhibă eliminarea urinară a warfarinei. Se poate observa că interacțiunile dintre aceste medicamente au loc în toate fazele importante ale farmacocineticii (legarea de proteinele plasmatice, metabolizare, excreție), ceea ce explică periculozitatea acestor asocieri (fig. 4.2).

1) *Derivații cumarinici*
- — asocieri cu risc crescut : — fenilbutazona și derivații acesteia (oxifenbutazona, clofezona, azapropazona)
- — asocieri cu risc mic : — diclofenac, fenbufen, flubiprofen, ibuprofen, indometacin, acemetacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam, proquazona, sulindac, tolmetin etc.

2) *Medicamente antidiabetice* (tolbutamid, glibenclamida)
- — asocieri cu risc crescut : — aspirina, azopropazona, fenilbutazona și derivații acesteia
- — absența riscului — diclofenac, indometacin, ketoprofen, naproxen, piroxicam, sulindac, tolmetin etc.

Fig. 4.2. — Interacțiuni medicamentoase ale AINS (472).

Alte interacțiuni cunoscute privesc (472) efectul probenecidului de competiție asupra tubului renal, al indometacinului și naproxenului, cu creșterea concentrațiilor sangvine ale acestora din urmă. În mod similar, toxicitatea metotrexatului poate fi crescută prin administrarea de salicilați sau aspirină, datorită unui mecanism de competiție pentru eliminarea tubulară, în urma căruia are loc scăderea eliminării citotoxicului. Un mod

de acţiune asemănător a fost observat la bolnavii care primesc săruri de litiu, pentru afecţiuni de tip maniaco-depresiv şi la care asocierea cu AINS variate (diclofenac, ibuprofen, indometacin, fenilbutazonă etc.), determină creşterea rapidă a concentraţiilor serice de litiu pînă la nivele toxice. Datorită inhibării sintezei locale de prostaglandine, are loc creşterea reabsorbţiei tubulare de litiu şi retenţie de sodiu (10).

Interacţiunile dintre AINS şi diuretice, mai ales la vîrstnici, sau la cei cu decompensare cardiovasculară sau hepatică, au fost expuse în secţiunea 2.4.7. Adăugăm acţiunea AINS administrate cu diureticele care reţin potasiul (amilorid, spironolactonă, triamteren) de a favoriza instalarea hiperpotasemiei. Scăderea efectului diureticelor de ansă se face prin mecanisme variate ;

— retenţie hidrosalină, mai ales în cazul fenilbutazonei şi indometacinului ;

— inhibiţia sintezei de prostaglandine renale, care determină scăderea natriurezei şi a perfuziei renale ;

— compromiterea activării sistemului angiotensină-renină ;

— inhibiţia secreţiei tubulare.

4.4.2. În general, administrarea **concomitentă a două sau mai multe AINS** este proscrisă din motive de farmacocinetică şi de sumare a efectelor secundare (292). Poate fi însă judicioasă administrarea a două AINS în momente diferite ale zilei ; administrarea unui AINS seara în doză mai mare şi cu o toleranţă mai bună decît în cursul zilei, asociată cu administrarea altui preparat mai bine tolerat, cu eficacitate mai mică, în cursul zilei. În cazul aspirinei de exemplu (31), asocierea de diflunisal, fenoprofen, ketoprofen, fenbufen, ibuprofen, diclofenac, acid mefenamic, atinge concentraţii sangvine ale acestora din urmă, mai mici decît cele aşteptate. Efectul uricozuric al aspirinei şi fenil-butazonei se anulează reciproc, în cazul administrării lor concomitente. În mod similar, aspirina determină scăderea efectului uricozuric la probenecid şi sulfinpirazonă. Se citează numai rare cazuri de asocieri de AINS în care acţiunea lor se potenţează reciproc (447) ; aspirina cu naproxen sau fenoprofen, indometacin cu ibuprofen.

Asocierea AINS cu hormonii corticosteroizi are consecinţe mai complexe. Din punct de vedere farmacocinetic AINS deplasează aceşti hormoni din legăturile lor cu proteinele plasmatice şi determină creşterea concentraţiilor sangvine de substanţă liberă, activă. Rezultatul este o acţiune mai rapidă şi mai intensă a steroizilor (ar explica şi efectul de „economisire“ al corticosteroizilor exercitat de AINS (292). Din punct de vedere farmacologic cele două tipuri de substanţe acţionează sinergic, prin inhibarea sintezei de prostaglandine la nivele diferite (222), ceea ce poate explica intensitatea efectului clinic. Pe de altă parte, apare şi un efect de accentuare reciprocă a reacţiilor secundare :

– acţiune similară, toxică, asupra mucoasei gastrice, cu creşterea riscului de apariţie a ulcerului sau hemoragiei digestive ;

– ambele tipuri de substanţe duc la retenţie hidrosalină şi creşterea tensiunii arteriale, ceea ce ar putea explica frecvenţa mai mare a cefaleei şi a tulburărilor vizuale ;

— efectele asupra coagulării sangvine sînt opuse ;

— AINS prin acţiunea de inhibare a ciclooxigenazei acţionează în sensul unei hipocoagulabilităţi, iar cortico-steroizii au acţiune inversă, hipercoagulantă, probabil prin creşterea sintezei de factori ai coagulării.

Alte asocieri cu potenţial de risc crescut pentru apariţia de efecte secundare grave şi care trebuie evitate (447) sînt cele dintre unele AINS şi medicamente cu potenţial medulotoxic (fenilbutazonă şi săruri de aur) sau imunosupresoare, cele cu acţiune hepatotoxică (indometacin, şi săruri de aur), nefrotoxice (D-penicilamină) sau cele cu care se pot potenţa efectelor toxice cutanate (fenilbutazonă şi antimalarice de sinteză sau săruri de aur).

4.5. INDICAŢII PRACTICE PENTRU PRESCRIEREA DE AINS

Înainte de a lua hotărîrea prescrierii unui medicament, practicianul trebuie să fie în măsură să răspundă la cîteva întrebări practice :

— care este exact natura sau tipul bolii tratate ?

— ce se urmăreşte prin tratamentul administrat ; ameliorarea simptomelor, oprirea evoluţiei sau vindecarea bolii ?

— care sînt bolile asociate mai importante ?

— există intoleranţe medicamentoase cunoscute ?

În general se recomandă (318) practicarea unei selecţii limitate printre diferitele grupe de AINS, pentru a se putea alege numai cîteva preparate care să fie mai frecvent prescrise. Aceasta are avantajul cunoaşterii în profunzime a proprietăţilor farmacologice şi clinice ale acelor medicamente. Se recomandă prescrierea unui singur tip de AINS o dată ; nu există dovezi că asocierea mai multor AINS ar putea acţiona sinergic sau ar avea toxicitate mai mică (cîteva excepţii au fost citate anterior). Se poate utiliza un anume tip de AINS în cursul zilei şi un altul seara la culcare, pentru diminuarea redorii matinale. Pentru aceasta din urmă situaţie este de preferat, de obicei, indometacin în supozitoare.

Una din problemele prescrierii este cea a alegerii dozei adecvate de medicament. Cu puţine excepţii (aspirină, naproxen), nu există corelaţii lineare între concentraţiile sangvine atinse şi eficacitatea clinică. Este evident că, în cazul administrării dozelor mai mari, există tendinţa ameliorării răspunsului clinic, însă preţul cerut este creşterea frecvenţei reacţiilor secundare. De aceea este apreciat ca valabil aforismul (460) care susţine că este bine să se administreze atît cît este necesar, în doza minimă posibilă.

De asemenea se recomandă administrarea dozelor potrivite la momentul oportun. Pentru artroze, acesta este înainte sau în cursul efortului care solicită articulaţia interesată, în spondilartrită administrarea prizei seara, înainte de culcare, în PR administrarea dimineaţa devreme etc.

Pentru evita fenomenul de acumulare, intervalul dintre două prize succesive trebuie să depăşească dublul valorii T 1/2 plasmatic.

Cu cît durerea inițială este mai mare, cu atît se preferă administrarea unor doze mai mari și care să fie ulterior rapid scăzute, pe măsura instalării efectului dorit ; este considerată greșită tendința inversă, de recomandare inițială a unor doze mici, ineficace, care să fie ulterior crescute. La bolnavii cu durere permanentă (13) se preferă administrarea unui AINS cu T 1/2 plasmatic lung, sau administrarea mai frecventă a unora cu T 1/2 scurt. La cei cu dureri acute și intense se preferă la început utilizarea unui produs cu T 1/2 scurt, datorită debutului mai rapid al acțiunii.

Odată recomandate și administrate, medicamentele AINS trebuie continuate suficient de mult timp pentru a se asigura instalarea deplină a eficacității (318) ; minimum o săptămînă, pentru cele cu T 1/2 scurt sau minimum 2 săptămîni pentru celelalte. Aprecierea momentului în care se hotărăște schimbarea preparatului depinde atît de valoarea T 1/2 plasmatic, cît și de durata efectului placebo, care poate dura aproximativ 2 săptămîni.

Atunci cînd un preparat dat își demonstrează ineficacitatea există mai multe posibilități (460) ;

— în primul rînd este mai degrabă preferabilă schimbarea preparatului decît creșterea dozelor administrate din preparatul inițial ;

— apoi, trebuie verificate unele probleme de ordin clinic, cum ar fi corectitudinea indicației inițiale a preparatului ales, cauzele exacte ale durerii, posologia recomandată, dacă ritmul administrării dozelor corespunde și este oportun situației date (cronoterapie), observanța.

Măsurile ce pot fi luate în acest caz sînt :

— asocierea unui analgezic (de tip paracetamol) ;

— asocierea unui medicament cu acțiune psihofarmacologică (antidepresiv, anxiolitic, nevroleptic etc) ;

— și, în sfîrșit, schimbarea preparatului.

Trebuie ținut seama și de faptul că în cursul administrării unui AINS poate surveni un fenomen de „obișnuință“, diferit de cel întîlnit la analgeticele de tip narcotic (318). Aici este vorba despre scăderea eficienței clinice a medicamentului, dacă la aceasta contribuie și un efect placebo, sau de modificare a unora din caracteristicile procesului inflamator subiacent al bolii de bază.

Relatăm cîteva observații interesante privind aderența bolnavilor (complianța) la schema de tratament recomandată (217) :

— complianța scade rapid, o dată cu schimbările frecvente de scheme de tratament recomandate, ca și cu numărul acestora. La bolnavii la care se prescriu mai mult de 3 medicamente, complianța este mult mai mică, decît la cei la care se recomandă între 1 și 3. Proporția de omisiuni se dublează atunci cînd numărul de medicamente prescrise crește de la 1 la 4 și, concomitent, se dublează și proporția de efecte secundare ;

— complianța scade o dată cu durata tratamentului ;

— complianța depinde și de gravitatea bolii. Bolnavii cu PR tind să aibă o complianță superioară celor cu artroze.

5. ANTIINFLAMATOARELE STEROIDIENE ; VALENȚE NOI ALE UNOR MEDICAMENTE MAI VECHI

Recent s-a împlinit o jumătate de secol de la începutul lucrărilor de izolare și caracterizare a hormonilor steroizi din extractele de glande suprarenale (Reichstein, Kendall, Wintersteiner, Pfiffner), lucrări care între anii 1935 și 1942 au permis identificarea mai multor substanțe, din care numai șase s-au dovedit a fi active biologic (80). În 1949 Kendall furnizează primele cantități de corticoizi obținuți prin sinteza chimică parțială, iar Hench pune în evidență efectul spectacular al acestora asupra PR. De la această senzațională descoperire, derivații cortizonici au revoluționat întreaga terapeutică medicală, ei păstrînd și în prezent un loc important în arsenalul terapiei antireumatismale. Cei 40 de ani de experiență acumulată în corticoterapie au permis cristalizarea principiilor care trebuie să dirijeze utilizarea eficientă a medicamentelor cortizonice în practica medicală. Corespunzător acestui fapt, există o literatură abundentă asupra problematicii antiinflamatoarelor steroidiene (AIS). Din literatura română amintim monografia dedicată corticoterapiei de Dimitriu și Zeană (119 a), sintezele lui Suțeanu (420), Ciobanu și Boloșiu (78), Stroescu (416), Urseanu (447) etc. De asemenea, date interesante se găsesc în Mathies (290), Hart (204) etc.

5.1. ACȚIUNI FARMACOLOGICE

5.1.1. Acțiunea antiinflamatoare

Eficacitatea substanțelor de tip AIS în bolile reumatismale se datorește acțiunilor antiinflamatoare, antialergice și imunosupresoare. Una din trăsăturile caracteristice ale terapeuticii moderne este utilizarea substanțelor active farmacologic, de tip blocant sau inhibitor al unor funcții sau fenomene fiziologice bine definite. Nu facem decît să cităm, în treacăt, blocanții influxului de calciu, betablocanții, antagoniștii receptorilor H_1

și H_2 etc. Din acest punct de vedere, o posibilă definiție a AIS este cea de blocanți ai sistemului mezenchimal (Chloud-73), deoarece ei inhibă toate procesele inflamatoare din țesutul conjunctiv, inclusiv faza vascular-exsudativă a acestora. La eficacitatea clinică contribuie o acțiune bipolară : pe de o parte cea antiinflamatoare, pe de alta acțiunea imunosupresoare.

Activitatea antiinflamatoare este nespecifică și paliativă, supresivă și temporară (204, 420) și se exercită asupra oricărui proces inflamator, indiferent de etiologia de tipul acestuia (exsudativ, necrotic, proliferativ) și în toate fazele sale (acută, sau cronică). Există o multitudine de aspecte care explică mecanismul efectului antiinflamator (447, 420, 416, 290, 78).

În faza precoce sau imediată, cînd predomină vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare, care determină clinic edemul și tumefacția, acțiunea AIS este rapidă și foarte intensă, fiind superioară oricărui alt AINS cunoscut. În această fază (290) AIS acționează prin efectul inhibitor asupra sintezei și eliberării de histamină, prin suprimarea activării kininelor din precursorii lor plasmatici, inhibarea acțiunii bradikininei de creștere a permeabilității vasculare, prin blocarea eliberării de activator al plasminogenului. Tot în această fază se exercită unul din mecanismele antiinflamatoare cele mai intense ale AIS ; este vorba despre inhibiția sintezei de prostaglandine (372, 371).

Spre deosebire de AINS, corticoizii acționează la un nivel mai precoce în metabolismul eicosanoizilor. Este vorba despre inhibarea fosfolipazei A_2, care desprinde acidul arahidonic din fosfolipide ; datorită acestui fapt, este inhibată nu numai sinteza prostaglandinelor și tromboxanilor, ci și cea a leucotrienelor și a celorlalți produși ai lipooxigenazei. Produșii acestei din urmă căi au un rol important în mobilizarea leucocitelor, fiind puternici agenți chimiotactici. Acțiunea inhibitoare asupra fosfolipazei se exercită prin intermediul unei proteine denumită lipocortină, a cărei sinteză este indusă de AIS. S-a observat (349) că la unii bolnavi cu reumatism inflamator, la care sînt necesare doze mari de corticoizi pentru tratamentul de întreținere, există anticorpi antilipocortină. Situația este mai frecventă la bolnavii cu PR, după tratamente îndelungate cu corticoizi pe cale orală ; după administrarea intravenoasă de metilprednisolon, concentrațiile de lipocortină sînt variabile. Un alt mecanism recent scos în evidență (138) este inhibarea eliberării produșilor de degradare ai unor fracțiuni de complement. Este vorba despre C_{3d} rezultat din C_3 ; scăderea concentrațiilor de C_{3d} este dependentă de doza administrată și, pe de altă parte, paralelă cu ameliorarea clinică. De aceea, concentrația serică de C_{3d} a fost propusă ca marker al activității PR și al eficacității tratamentului, pentru stabilirea unui dozaj optim al corticosteroizilor.

Un alt aspect al activității corticosteroizilor este restabilirea reactivității vasculare normale la catecolaminele endogene.

În faza migrării leucocitare AIS acționează intens prin blocarea acesteia, ceea ce determină redistribuția leucocitelor și limfocitelor. Și în această situație se manifestă numeroase acțiuni. Este vorba despre scăderea diapedezei și marginației leucocitare, inhibiția mai multor factori chemotactici, modificări ale suprafeței leucocitare. Concomitent cu scăderea

afluxului de leucocite spre focarul inflamator au loc și modificări ale funcțiilor acestora : scăderea capacității de fagocitoză a neutrofilelor și monocitelor, acțiuni de stabilizare a membranelor. Aceasta din urmă este mai puțin intensă și relativ controversată. Mecanismul este diferit de cel al acțiunii similare exercitată de AINS ; participă GMP ciclic, în timp ce ultimele acționează prin intermediul AMP ciclic (290). Mai intensă pare acțiunea de inhibare a unora din enzimele lizozomale. Astfel, sînt inhibate N-acetil-glucozaminidaza, hialuronidaza, proteazele neutre etc. ; nu este influențată colagenaza. Acțiunea de stabilire a membranelor are o semnificație mai largă și este exercitată și asupra granulelor mastocitare, celulelor endoteliale și ale fibrelor musculare netede. Acțiunea asupra membranelor biologice are caracter bifazic (78) ; de stabilizarea acestora, exercitată la concentrații farmacologice, dar acțiune inversă de fragilizare a lor pentru concentrații locale mai ridicate. Pentru celulele bordante din sinovială, acțiunea stabilizantă a membranei se exercită la doze mai mari de 5 mg/zi prednisolon.

În fazele mai tardive ale inflamației, AIS determină scăderea numărului de fibroblaști, scăderea proliferării fibroblastice, scăderea sintezei de colagen și a neoformării vasculare. În aceste momente are loc probabil intervenția proceselor de autoîntreținere, prin reacții imunitare. Este și momentul în care acțiunea antiinflamatoare se continuă și se îmbină cu cea imunodeprimantă. Efectul imunodeprimant interesează atît imunitatea celulară, cît și pe cea umorală. Prima și cea mai rapid afectată este imunitatea celulară ; ulterior și după doze mai mari are loc inhibarea imunității umorale. Sînt puse în evidență mai multe aspecte (420) ; inhibiția sintezei de imunoglobuline și mai ales imunoglobuline G, modificarea cineticii limfocitare, inhibiția unora din funcțiile limfocitare (transformarea limfoblastică), protecția celulelor țintă față de limfocitele citotoxice, inhibiția unora din limfokine, a limfocitelor T supresoare și a răspunsului secretor al limfocitelor B. Alte acțiuni importante ale AIS privesc scăderea sintezei de ADN, întîrzierea activității mitotice, inhibarea sintezei de mucopolizaharide, hexozamine și a colagenului (78).

Unul din efectele cele mai evidente după administrarea corticosteroizilor este cel asupra celulelor sangvine (416). Chiar din primele ore după administrarea unei doze unice de prednison se poate observa efectul limfopeniant. La el contribuie acțiunea limfolitică (datorată inhibiției proceselor metabolice din limfocite, scăderii sintezei proteice, dezintegrării nucleare, revărsării conținutului citoplasmatic) și redistribuția limfocitelor circulante (crește sechestrarea lor în organele hematopoietice). De asemenea are loc scăderea numărului de monocite și a capacității lor fagocitante, scăderea numărului de eozinofile și de bazofile ; paralel, creșterea neutrofilelor (la care contribuie atît fenomenul de redistribuție, cît și creșterea duratei lor de viață).

La nivel celular, mecanismul de acțiune al AIS constă în cuplarea hormonului cu un receptor specific, existent în citoplasmă. Complexul hormon+receptor pătrunde în nucleu, unde se fixează pe anumite zone ale ADN și în acest mod influențează procesul de transpirație al ARN

mesager, prin intermediul căruia are loc stimularea sau inhibarea sintezei de proteine specifice, care constituie de fapt, mediatorii acțiunii hormonale. Unul din punctele chele ale acțiunii AIS este existența acestor receptori specifici pe celulele țintă. Existența lor pe monocitele din sîngele periferic este cercetată la bolnavii cu LES (277). Este interesant că nu se găsesc diferențe între bolnavi și sănătoși, în schimb există tendința scăderii acestor receptori la bolnavii tratați perioade mai mari de timp ; la cei fără tratament se găsesc concentrații mai mari de receptori decît la cei tratați.

Datorită însumării tuturor acestor aspecte, corticosteroizii sînt agenții antiinflamatori cei mai puternici care există în prezent pentru utilizarea clinică. Datorită faptului că ei nu au proprietăți antibacteriene proprii sau antivirale și pe de altă parte blochează procesul inflamator care constituie o reacție de apărare, utilizarea lor nerațională poate avea riscul diseminării agenților infecțioși, cu apariția unor infecții grave.

5.1.2. Inhibiția axului hipofizo-suprarenal

În afara acțiunii antiinflamatoare și imunosupresoare, corticoizii au și alte acțiuni farmacologice multiple și complexe, dar prezentarea tuturor acestora depășește obiectivul lucrării de față. Pentru amănunte asupra lor trimitem cititorul la monografiile deja menționate (119 a, 416, 447). Nu insistăm decît asupra acțiunii supresive asupra axului hipofizo-suprarenal, deoarece aceasta are implicații directe asupra practicii cotidiene. Acțiunea de inhibiție se manifestă rapid (204), apărînd chiar după cîteva zile de administrare a corticosteroizilor. Pe de altă parte, oprirea bruscă a administrării lor determină o insuficiență suprarenală cronică, care poate dura aproximativ 30 de zile. În această situație bolnavii care suferă un stres, inclusiv chirurgical sau infecțios, se pot decompensa și manifesta semnele unei insuficiențe corticosuprarenale acute. Colapsul circulator și infecțiile severe sînt amenințările cele mai grave. De aceea trebuie recunoscute „micile“ semne de insuficiență corticosuprarenală, care pot atrage atenția clinicianului ; mici cîrlige de subfebrilitate, grețuri, sindrom astenic. Pentru diminuarea acestui risc, s-au propus administrarea corticosteroizilor în dozele minime necesare și pentru perioadele de timp cele mai scurte, administrarea dozelor în zile alternative (controversată ca eficiență în reumatologie și de obicei respinsă de bolnavi, administrarea în priză unică sau a majorității dozei dimineața, pentru a respecta cronobiologia secreției de ACTH și cortizol (maximum între orele 2 și 8, minimum în jurul orei 17), utilizarea lor în administrare locală. Nu trebuie uitat că și în această din urmă eventualitate, dozele mici și repetate pot determina inhibiția axului hipofizo-suprarenal. Din aceste motive se recomandă creșterea temporară a dozelor de corticoizi administrați în situațiile de stres, ca și scăderea progresivă, foarte lentă a acestora, atunci cînd se dorește întreruperea tratamentului.

În cursul corticoterapiei îndelungate cu doze mici nu are loc inhibiția axului hipofizo-tiroidian (482). Nu s-au înregistrat variații ale hor-

monilor tiroidieni în afara limitelor fiziologice. Pot să survină scăderi mici, dar semnificative statistic, ale T_4, ca urmare a unei activități supresive directe exercitată asupra glandei tiroide, deoarece concentrațiile serice de TSH sînt normale.

5.2. PROBLEME DE FARMACOCINETICA

După administrarea perorală (204) absorbția digestivă a prednisonului este rapidă. De la celelalte locuri de administrare (sinovială, piele, mușchi etc.) viteza de absorbție este variată, în funcție de tipul preparatului utilizat (suspensie cu acțiune retard) sau de leziunile patologice existente. Este puternic legat de proteinele plasmatice (aproximativ 90%). Legarea se face în primul rînd de o alfa-glicoproteină specifică (corticosteroid binding globulin = CBG), care are afinitate mare, dar capacitate de legare mică. După saturarea acesteia, se leagă de albumine, care se comportă invers ; au afinitate mică, dar capacitate mare de legare. Faptul are repercusiuni clinice, deoarece în situațiile patologice cu hipoalbuminemie (inclusiv în PR) pot fi atinse concentrații serice mai mari de hormon liber și, în consecință, există posibilitatea mai mare de apariție a unora din efectele secundare.

În cazul preparatelor AIS, pentru durata de acțiune contează nu numai T 1/2 plasmatic (care este relativ mic), ci și timpul de persistență a acțiunilor biologice la nivel tisular (T 1/2 biologic), care este mult mai lung. Astfel, în seria cortizon-hidrocortizon T 1/2 plasmatic este situat între 30 și 90 minute, iar cel biologic sub 12 ore ; în seria prednison-prednisolon-metilprednisolon T 1/2 plasmatic este mai lung, fiind situat între 200 și 300 minute, iar cel biologic între 12 și 36 ore ; în sfîrșit, în seria dexametazon-betametazon-parametazon, pentru valori similare ale T 1/2 plasmatic, se obțin durate biologice de acțiune de ordinul a 48 de ore sau mai mult. Explicația este dată de faptul că metabolizarea tisulară a acestor din urmă produși este mai lentă.

Corticosteroizii traversează bariera placentară și trec în lapte.

Metabolizarea se face hepatic, prin procese variate în funcție de structura produsului inițial (hidroxilare, demetilare, reducerea dublelor legături sau a grupărilor cetonice). Metaboliții rezultați și parțial conjugați sînt eliminați prin urină. Prin metabolizarea hepatică prednisonul este convertit în prednisolon ; ritmul acestei transformări poate fi încetinit în cazul hepatopatiilor cronice severe.

Partea din interacțiunile corticosteroizilor cu celelalte medicamente pot fi explicate prin modificarea proceselor de metabolizare hepatică. Prin intermediul acțiunii de inducție enzimatică fenobarbitalul, fenitoina și rifampicina determină creșterea ritmului de metabolizare al steroizilor. Invers, corticosteroizii pot induce creșterea ritmului de metabolizare hepatică a salicilaților, astfel încît concentrațiile serice ale acestora sînt mai mici decît cele așteptate. Există riscul ca la întreruperea bruscă a administrării de corticoizi, concentrațiile de salicilați să atingă niveluri toxice.

Administrarea corticoizilor este diversificată în funcție de scopurile clinice urmărite, de toleranță, de eventualele coafectări și de durata de acțiune (78, 416). În marea majoritate a cazurilor și pentru acțiunea lor sistemică, se utilizează administrarea pe cale orală. Alături de simplitate și relativa siguranță, această cale beneficiază de biodisponibilitatea mare a preparatelor (aproximativ 80%). Dezavantajele constau în posibilitatea bolnavului de a-și crește singur doza, ca și în contraindicarea la bolnavii cu afecțiuni gastrointestinale. Pe cale intramusculară se administrează suspensiile apoase de AIS, care în general au un debut mai lent și o durată mai lungă de acțiune. Acestea sînt recomandate atunci cînd din diferite motive nu este accesibilă calea orală, precum și pentru tratamentul cronic, de întreținere.

Principalul dezavantaj este posibilitatea efectelor secundare locale, mai frecvente în cazul tehnicii de administrare prin infiltrații locale. Printre acestea sînt mai frecvente atrofia cutanată, depigmentarea (mai ales pentru derivații de triamcinolon), rupturile tendinoase. Ultimele sînt mai frecvente în cazul tendonului achilian sau a celui rotulian. La acest efect contribuie : greșeli de tehnică cu leziuni mecanice ale tendonului, efectul analgezic care permite suprasolicitarea mecanică a tendonului, existența unei vascularizații reduse a acestor tendoane. Despre administrarea intraarticulară se discută în capitolul tratamentului intraarticular. Administrarea intravenoasă are două indicații majore : schema de tratament cu doze mari și foarte mari, denumită „pulse therapy" sau situațiile deosebite de stres la bolnavi aflați sub corticoterapie, în vederea evitării insuficienței corticosuprarenale.

5.3. EFECTE SECUNDARE

Ca și în cazul altor agenți terapeutici cu mare eficacitate clinică, la corticosteroizi există o frecvență ridicată de efecte secundare. Unii autori consideră că există trei tipuri de efecte secundare majore (204) : insuficiența corticosuprarenală, hipercorticismul iatrogen, corticodependența și numeroase alte tipuri de reacții adverse, observate la majoritatea sistemelor și aparatelor din organism. Nu vom insista decît asupra celor care privesc aparatul locomotor ; pentru celelalte trimitem la descrierea lor amănunțită din lucrările deja citate (80, 416 etc.).

• **Insuficiența corticosuprarenală** apare datorită inhibiției continue a *releasing* factorului hipotalamic și/sau atrofiei corticosuprarenalei. Chiar și după administrarea dozelor subfiziologice de 7,5 mg/zi de prednison, timp de cîteva săptămîni se poate instala un răspuns neadecvat al organismului în condiții de stres (204). Fenomenul este evident în condiții chirurgicale, cînd acești bolnavi au tendința de a face hipotensiune arterială. În aceste condiții sau în cazul unor boli intercurente severe, se recomandă creșterea dozelor administrate de corticosteroizi.

• **Sindromul de hipercorticism iatrogen** îmbracă aspectul unui sindrom Cushing cu toate trăsăturile clinice caracteristice : adipozitate cu

distribuție specifică, facies „în lună plină", hirsutism, acnee, diabet zaharat, hipertensiune arterială, edeme, infecții supraadăugate etc.

• **Corticodependența** este legată în parte de existența unui grad de insuficiență corticosuprarenală și, în parte, de evoluția bolii de bază. Există numeroase boli în care corticodependența apare mai frecvent (447) : PR, poliartrita psoriazică, pseudopoliartrita rizomelică, colagenozele majore etc. Manifestările clinice (78) cuprind reaprinderea semnelor și simptomelor bolii de bază, uneori cu intensitate mai mare decît anterior, dar și cu simptome de ordin general, legate de un grad variabil de insuficiență corticosuprarenală.

• **Riscul infecțios,** una din problemele delicate ale corticoterapiei, este datorat mai multor mecanisme. În primul rînd, există o susceptibilitate crescută, proprie, a bolnavilor cu PR la complicațiile infecțioase. Se adaugă apoi efectul antiinflamator al corticosteroizilor, cu blocarea funcțiilor de apărare ale neutrofilelor și macrofagelor, și acțiunea lor imunosupresoare. În plus, datorită efectelor locale și generale, de modificare a reactivității, simptomatologia acestor infecții poate fi în mare măsură mascată, ceea ce creează dificultăți de diagnostic. Dintre infecții, tuberculoza poate fi sigur reactivată în cursul corticoterapiei ; la bolnavii cu antecedente de leziuni pulmonare tuberculoase sau cu imagini pulmonare sugestive se recomandă profilaxia reactivării acestora prin administrarea de tuberculostatice, dacă utilizarea corticosteroizilor este absolut necesară. Alte posibilități sînt diseminarea unor infecții localizate (cutanate, digestive, genitale etc.) bacteriene, micotice, virale sau parazitare. În schemele de tratament curent administrate s-a renunțat la administrarea profilactică de antibiotice, dar administrarea acestora devine obligatorie în momentul declanșării infecțiilor intercurente.

• Efectele secundare digestive sînt în primul rînd ulcerul cortizonic și, mai rar, alte complicații ca ulcerațiile și/sau perforațiile intestinale sau excepțional, pancreatita (la copii). Frecvența ulcerului cortizonic este relativ mică, manifestîndu-se mai ales la bolnavii cu PR, tratați cu doze mari pe perioade lungi de timp. În orice caz, frecvența este mult mai mică decît după administrarea de AINS. Patogenia este complexă ; la ea contribuie efectul iritant direct local, acțiunea de inhibare a sintezei prostaglandinelor, modificările survenite în bariera de mucus, creșterea secreției de acid, precum și inhibarea proliferării păturii de celule epiteliale superficiale de administrarea asociată de AINS. Din punct de vedere clinic tabloul poate fi latent, fără simptome manifeste sau cu manifestări discrete și se poate manifesta brutal printr-una din complicații (perforație, hemoragie). Endoscopic, din cauza acțiunii inhibitoare exercitată de corticosteroizi asupra țesutului mezenchimal, se descrie aspectul de ulcer „moale", fără fenomene inflamatoare locale sau fibroză. Datorită particularităților evolutive ale acestuia (78), unii autori recomandă în situațiile de absolută necesitate continuarea corticoterapiei în doze mici și, eventual, administrare parenterală. Ca posibilități recente de tratament există inhibitorii receptorilor H_2 (de tip cimetidină) și derivații de prostaglandine.

În cazul aparatului locomotor, efectele secundare pot îmbrăca aspecte multiple : osteoporoza, miopatia cortizonică, osteonecroze aseptice, tulburări de creștere și dezvoltare, precipitarea unui atac de gută. Osteoporoza este una din complicațiile redutabile ale corticoterapiei, cu atît mai mult atunci cînd aceasta este administrată pentru boli reumatologice (PR), care se însoțesc ele înșile de osteoporoză. Patogenia este complexă și presupune intervenția unor mecanisme multiple. Se pot distinge între acestea, factori de risc și acțiuni nocive propriu-zise (420, 416). Printre factorii de risc pot fi enumerați : tratamentul îndelungat, administrarea dozelor mari, vîrsta înaintată, starea de postmenopauză, regimul alimentar sărac în proteine și calciu, afecțiuni reumatismale de tipul PR, care se însoțesc de osteoporoză secundară, imobilizarea prelungită la pat etc. Studiile efectuate prin absorbțiometrie fotonică (simplă sau dublă) (109) au demonstrat în acest sens că administrarea de corticoizi induce pierderea de masă osoasă numai la bărbați și la femeile după menopauză, dar nu și la cele înainte de aceasta. Dintre mecanismele propriu-zise au fost citate scăderea absorbției intestinale de calciu și creșterea eliminării sale urinare, accentuarea proceselor catabolice în matricea proteică osteoidă, inhibiția activității osteoblaștilor datorită existenței unor receptori specifici pentru corticosteroizi pe aceste celule, stimularea activității osteoblaștilor datorită existenței unui hiperparatiroidism secundar tendinței de scădere a calcemiei. Hiperparatiroidismul secundar pare să fie unul din mecanismele principale ale osteoporozei cortizonice (422). La bolnavii sub corticoterapie se constată valori crescute ale calciuriei „à jeun", creșterea AMP ciclic nefrogen și a concentrațiilor de parathormon. Toți cei trei parametri sînt strîns legați de doza de prednison administrată. Normalizarea lor poate fi obținută, în experiența autorilor, prin administrarea de derivați de vitamină D_3 și tiazidice. Pentru profilaxia osteoporozei cortizonice au fost încercate și alte scheme terapeutice. Una din posibilități este utilizarea unui derivat corticosteroid mai nou denumit Deflazocort, care spre deosebire de ceilalți, nu are acțiune osteopenizantă (110). Sînt recomandate două scheme de tratament (109). În prima, se încearcă stimularea absorbției intestinale deprimate de calciu, prin administrarea concomitentă de calcefediol (40 μg/zi) și calciu (0,5 g/zi). Pe de altă parte se poate încerca stimularea acțiunii osteoblaștilor prin asocierea de fluorură de sodiu (75 mg/zi), calciu (1,5 g/zi) și vitamină D_2.

Colapsul vertebral este întîlnit în artrita cronică juvenilă tratată cu corticosteroizi (449). Mai frecvent survine la nivelul T_6—T_7—T_8.

Ostronecroza aseptică pare să fie rezultatul unor tulburări vasculare locale și, mai rar, emboliilor prin material lipidic.

Tulburările de creștere și dezvoltarea sînt mai frecvente la copii și sînt datorate acțiunii corticosteroizilor de a inhiba sau întîrzia creșterea osoasă.

Un efect secundar mai puțin cunoscut este precipitarea unui atac de gută (348). Se notează astfel exacerbarea tofilor gutoși la bolnavii la

care se administrează corticosteroizi, precum și dificultatea scăderii dozelor sau întreruperii corticoterapiei la acești bolnavi.

Miopatia poate fi relativ frecvent întîlnită, mai ales după anumite preparate cortizonice (triamcinolon). Clinic apar senzația de fatigabilitate mai rapidă în extremități, și mai rar, atrofia musculară care interesează predominant mușchii proximali ai membrelor inferioare. Prezența miopatiei poate pune probleme de diagnostic diferențial dificil în cazul în care apare la bolnavii tratați pentru polimiozită ; pentru rezolvarea acestora poate fi necesară biopsia musculară. Afectarea musculară se explică prin efectul catabolic al corticosteroizilor.

Pe piele se întîlnesc întîrzierea vindecării plăgilor și leziuni care fac parte din tabloul sindromului Cushing (vergeturi) sau echimoze, fenomene atrofice, telangiectazii, care sînt mai frecvente după utilizarea prelungită a preparatelor de corticosteroizi pentru uz dermatologic.

Diabetul zaharat steroidic, ce apare mai frecvent în cadrul sindromului Cushing, sau la bolnavii la care există o predispoziție (diabet chimic) se caracterizează prin faptul că în general este reversibil prin întreruperea administrării de AIS și/sau regim alimentar.

Retenția hidrosalină, variabilă în funcție de produsul utilizat, poate fi importantă în condițiile preexistenței HTA severe sau a insuficienței cardiace congestive. În absența unei diete hiposodate corespunzătoare, ea poate determina agravarea sau decompensarea acestora.

Asupra sistemului nervos central corticosteroizii pot exercita fenomene de stimulare, mai ales la bolnavii cu antecedente psihiatrice, dar acestea nu sînt excluse nici la ceilalți ; pot să apară insomnie, nervozitate, tentative de suicid, stări depresive etc.

Ochiul poate fi afectat prin apariția glaucomului, datorat creșterii presiunii intraoculare sau a cataractei posterioare. Spre deosebire de primul, care este reversibil, o dată cu întreruperea administrării, ultima este ireversibilă. De asemenea, mai frecvent la copii, poate să apară edem papilar, care să simuleze existența unei tumori cerebrale.

Riscul fetal este variabil apreciat. În general, cei mai mulți autori neagă efectul nociv al corticosteroizilor asupra produsului de concepție. S-a infirmat presupunerea mai veche că AIS ar da malformații ale bolții palatine. De aceea se admite că atunci cînd este necesară, corticoterapia poate fi continuată atît timp cît este necesar la mamă (204).

Sindromul vasculopatic. Hart (204) subliniază faptul că există tendința ca vasculita și neuropatia să apară mai frecvent în PR tratate timp îndelungat și cu doze mari de corticosteroizi, fără să se poată explica fenomenul. Ciobanu (78) susține aceeași ipoteză și presupune intervenția unei reacții alergice cu tropism vascular, la care ar putea să participe complexe constituite din corticosteroizi și albumine. Pe de altă parte, pe termen lung, prin mecanisme multiple, inclusiv cel de inducție al hiperlipoproteinemiei, tratamentul corticoterapic poate favoriza apariția precoce a leziunilor de ateroscleroză (376, 268), care cel puțin în LES, constituie o cauză importantă de mortalitate.

5.4. PRECAUȚII, CONTRAINDICAȚII, ASOCIERI MEDICAMENTOASE

Date fiind efectele secundare diverse, AIS au relativ numeroase contraindicații. Dintre acestea cităm următoarele :

— *contraindicații absolute :* infecții bacteriene, micotice sau virale, care nu sînt suficient controlate prin tratamentul antibiotic ; afecțiuni psihice cronice decompensate, sau acute (psihoze acute, psihoza maniaco-depresivă) ; ulcerul gastric și duodenal sîngerînd ; glaucomul sever, diabetul zaharat de tip I insulinodependent ;

— *contraindicații relative :* tuberculoza pulmonară activă (cu condiția unui tratament tuberculostatic eficace) ; HTA severă și insuficiența cardiacă congestivă, în situația administrării regimului desodat, a dozelor corespunzătoare de tonicardiace și diuretice, cu eventuală suplimentare de potasiu ; diabetul zaharat de tip II, bine compensat prin antidiabetice perorale și/sau la nevoie prin administrarea de insulină și cu regimul alimentar corespunzător, osteoporoza severă, mai ales la bolnavii imobilizați la pat ; antecedentele de ulcer gastroduodenal ; amiloidoza ; formele mai puțin severe de glaucom, sub tratament specific ; epilepsie ; glomerulonefrita cronică în stadiul de insuficiență renală ; hipercorticismul endogen ; stările tromboembolice.

Nu se cunosc interacțiunile precise în cazul administrării asociate a AIS cu antimalarice de sinteză, săruri de aur și D-penicilamină. Nu pot fi excluse atît interacțiuni favorabile, cît și defavorabile ; pentru sărurile de aur s-a propus inițial scăderea eficienței acestora, dar faptul nu a putut fi confirmat mai recent (222).

Asocierea AIS cu citostatice sau imunosupresoare, realizează potențarea reciprocă a efectelor clinice, deoarece cele două medicamente acționează la nivele diferite ale procesului imunologic. Singura asociere nefavorabilă pare să fie cea dintre corticosteroizi și ciclofosfamidă, deoarece primii determină accelerarea metabolizării ultimei, cu scăderea eficacității clinice. Se pare că în cursul asocierilor menționate cresc și efectele secundare.

Una din cauzele apariției efectelor secundare în cursul corticoterapiei este dificultatea monitorizării acesteia în sensul stabilirii precise, obiective a dozei minime necesare. Au fost propuși pentru aceasta cîțiva parametri de laborator. S-a vorbit anterior despre concentrațiile serice de C_{3b}. Au mai fost propuse concentrațiile serice de acid sialic și de tirozină liberă. Se știa pînă acum că acidul sialic legat de lipidele serice are concentrații crescute în neoplazii. Au fost cercetate variațiile acestor concentrații în PR, sub influența tratamentului cu AINS și cu AIS (32). Concentrațiile normale sînt de ordinul a 19,6 mg%; în perioadele de activitate ale PR, concentrațiile de acid sialic sînt crescute, în medie fiind de 35,5 mg% și scad după obținerea remisiunii bolii prin administrarea de AIS, la valori medii de 22 mg%. S-a propus utilizarea lor pentru monitorizarea corticoterapiei. În ceea ce privește concentrațiile serice de tirozină liberă (333), acestea sînt determinate mai ales de concentrația serică

de hormoni corticosteroizi. Ele au fost cercetate pentru monitorizarea tratamentului în LES ; valorile lor sînt crescute în perioadele de activitate ale bolii și scad sub influența administrării de AIS, o dată cu instalarea remisiunii clinice. La bolnavii la care concentrațiile serice de tirozină liberă sînt normale în cursul corticoterapiei se constată frecvențe mai mari ale efectelor secundare decît la cei cu concentrații inițial crescute.

Dintre ceilalți parametri paraclinici, cei nespecifici de inflamație, ca și imunoglobulinele, scad după administrarea de AIS ; în cazul PR, titrul factorilor reumatici nu se modifică.

Dintre măsurile obișnuite de monitorizare clinică și precauțiile necesare în cursul corticoterapiei, pentru a evita sau surprinde apariția cît mai precoce a efectelor secundare, menționăm :

- regimul alimentar hipo- sau desodat, pentru reducerea retenției hidrosodate, cu eventuale suplimentare de săruri de potasiu și cu reducerea rației de glucide (în cazul riscului de diabet steroidic), eventual hiperproteică și, cu suplimentare de calciu (pentru riscul de osteoporoză) ;
- examenul radioscopic gastrointestinal inițial, înaintea începerii și în cursul administrării tratamentului, mai ales la categoriile de bolnavi cu risc pentru ulcer gastroduodenal. Administrarea de antiacide, anticolinergice sau a blocanților de receptori H_2 de tip cimetidină ;
- pentru profilaxia osteoporozei, radiografia de coloană și eventual tratamentul profilactic al acesteia (vezi mai înainte) ;
- determinări repetate ale glicemiei, mai ales la bolnavii cu factori de risc (obezitate, diabet chimic, antecedente familiale) și eventuala utilizare a antidiabeticelor perorale ;
- administrarea diureticelor în cazul HTA sau insuficienței cardiace congestive etc.

5.5. TIPURI DE PREPARATE

5.5.1. Produși naturali :

- **Hidrocortizonul** — sinonime (acetat, fosfat) Acepolcort, Actocortin, Algicortis, Cortinema, Corticadinol, Corticorinol, Cortiment, Cortosterone, Cortril, Darnacortin, Efcortelan, Ficocortril, Hidrocortizon, Hydroadreson, Hydrocort, Hydrocortone, Hydrocortison, Incortin H, Korti, Litraderm, Polcort, Prabracort, Scheroson, F Solu-Glyc, Supercortizol, Synthacort (hemisuccinat), Sopolcort.

Chimic : 11-beta, 17 alfa, 21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-dionă (fig. 5.1).

Este prezentat în fiole de 1 ml, care conțin 25 mg, utilizate în tratamentul local al reumatismului abarticular. Se recomandă doze de 1—2 ml pentru articulațiile mari, și 0,5 ml pentru cele mici. Resorbția după administrarea locală este lentă, ceea ce realizează un efect prelungit.

- **Cortizonul**

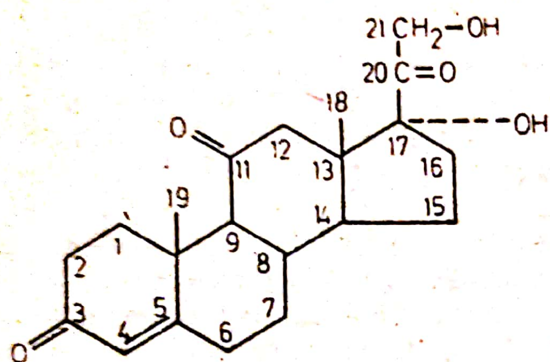
Chimic : 17 alfa, 21-dihidroxi-4-pregnen-3,11,20-tridiona (fig. 5.1).

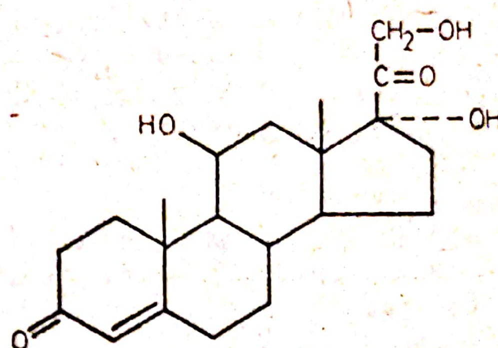
Este utilizat predominant în tratamentul substitutiv al insuficienței corticosuprarenale.

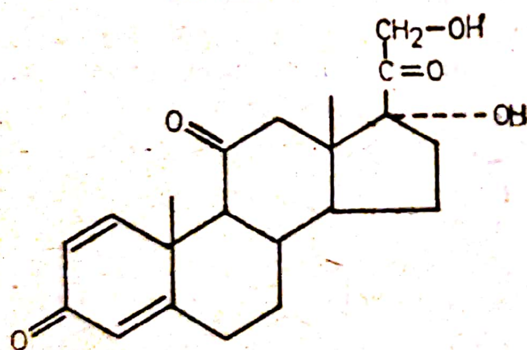
5.5.2. **Derivații delta :**

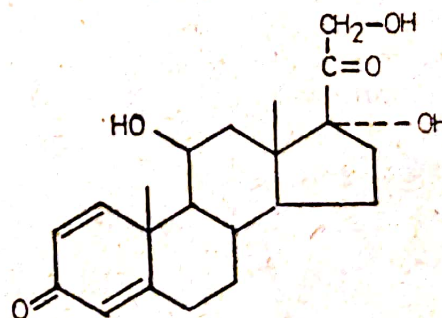
• **Prednisonul :** Sinonime : Bi-Delta, Chrocort, Cortancyl, Cortidelt, Cortisid, Cortisol, Dabroson, Decortin, Decortisyl, Dehydrocortison, Delcortin, Delta-Cortelan, Deltacortone, Deltasone, Deltatrione, Deltra, Di-Adresson, Encorton, Erftopred, Hostacortin, Keteocort, Mediason, Me-Korti, Metacortandracin, Meticorten, Nisone, Nizon, Parmenison, Prednifor, Predniment, Prednison, Pronison, Rectodelt, Ultracorten, Urtilone.

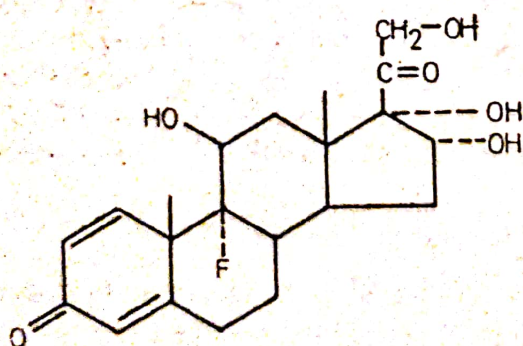
Chimic : 17 alfa, 21-dihidroxi-1,4-pregnadien-3,11,20-tridiona (fig. 5.1).











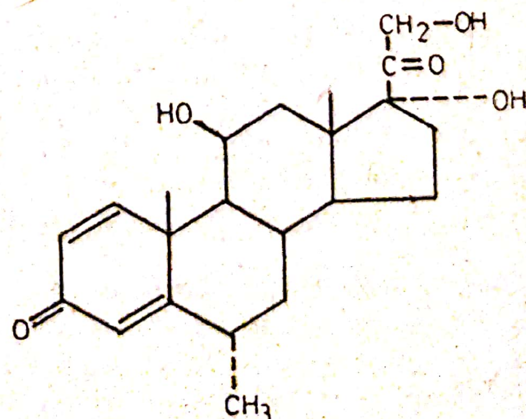


Fig. 5.1. — Derivați corticosteroizi (80).

Activitatea antiinflamatoare (119 a, 416, 442) este de aproximativ 5 ori mai mare decît a compuşilor naturali : acţiunea de retenţie hidrosodată este mică. Durata de acţiune este situată între 8 şi 12 ore. Concentraţiile sangvine maxime se obţin la circa 2 ore după administrarea perorală. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 4 ore. Este metabolizat hepatic şi transformat în prednisolon ; fenomenul poate fi întîrziat în hepatopatiile severe. Livrat în comprimate de 1 şi 5 mg, dozele recomandate pentru tratamentul de atac sînt variabile în funcţie de tipul afecţiunii tratate. Pentru tratamentul de întreţinere doza minimă este de 5—15 mg/zi, în medie 10 mg/zi ; în PR se recomandă 7,5 mg/zi.

• **Prednisonul** — Sinonime : Antisolon, Aprednisolon, Caberdelta, Codelcortone, Codelsol, Cortipred, Cortisol, Decortin H, Delta-Cortef, Delta-Cortril, Delta-stab, Deltilen, Di-Adresson F, Domucortone, Encorolone, Hostacortin H, Hydrocortancyl, Hydrocortidelt, Keteocort H, Mediasolone, Meticortelone, Nisolone, Paracortol, Predilone, Prednis, Prednisolon, Scherisolon, Sterane, Supercortisol, Ultracorten H, Ultracortenol.

Chimic : 11 beta, 17 alfa, 21-trihidroxil-1, 4-pregnadien-3,20-dionă (fig. 5.1).

Avînd acţiune farmacologică similară precedentului, este prezentat în tablete de 5 mg şi fiole de 1 ml, care conţin 25 mg substanţă activă. Parametrii farmacocinetici sînt similari ; T 1/2 plasmatic de 3 ore, iar durata efectului de circa 8—12 ore. Dozele recomandate şi indicaţiile sînt similare celor ale prednisonului.

5.5.3. **Derivaţi metilaţi şi fluoraţi**

• **Metilprednisolon :** Sinonime : Biopredon, Depo-Medrol, Medrol, Solu-Medrol, Urbason.

Chimic : 11-beta, 17 alfa, 21-trihidroxi-6-alfa-metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (fig. 5.1).

Farmacologic este caracterizat prin intensitatea mai mare a acţiunii antiinflamatoare decît prednisonul, precum şi prin faptul că nu determină retenţie hidrosodată. Este disponibil sub forme multiple de prezentare (416) : comprimate de 4 mg, sub formă de acetat în suspensie apoasă, care poate fi administrată locală sau IM (preparat cu acţiune retard), ciclopentilpropionat, de asemenea pentru administrare locală sau IM, succinat pentru administrare IM sau IV. Are dezavantajul unei inhibiţii persistente a axului hipofizo-corticosuprarenal.

• **Triamcinolon :** Sinonime : Acetonid, Adcortyl, Albacort, Cinolone, Delphicort, Delsolone, Flogicort, Kenacort, Kenalog, Ledercort, Polcortolon, Tedarol, Volon.

Chimic : 9-alfa-fluoro-11 beta, 17 alfa, 21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-dionă (fig. 5.1).

Nu are efecte de retenţie hidrosalină şi în primele zile de administrare poate să acţioneze ca diuretic şi să determine eliminarea de sodiu. Uneori poate fi urmat de efecte secundare neaşteptate : greţuri, scădere ponderală, ameţeli (204). Are şi dezavantajul că are acţiunea miopatică cea mai intensă. Intensitatea acţiunii este similară cu cea a metil-

prednisonului. Ar fi indicat (119 a) la pacienții obezi sau la cei care dezvoltă rapid aspecte cushingoide în cursul tratamentului cu prednison. Se recomandă (416) în doze de 8—32 mg/zi pentru tratamentul de atac și de 2—8 mg/zi pentru cel de întreținere. Poate fi administrat în forme multiple: peroral, în comprimate de 1 sau 2 mg, intramuscular (sub formă de acetat) în doză de 40 mg o dată, repetat la intervale de 1—4 săptămîni, sau local (intra- sau paraarticular) 30—40 mg o dată; preparatele retard (acetonid) se administrează în doze de 1—3 ml (40—120 mg) o dată, repetat la 3—6 săptămîni IM sau intraarticular. Un preparat cu acțiune și mai îndelungată este triamcinolonul hexacetonid, administrat mai ales intraarticular în doze de 0,1—1 ml (2—20 mg) la intervale de circa 2 luni.

• **Dexametazon** — Sinonime: Aflucoson, Anaflogista, Cortisumman, Decadron, Decaesadril, Decasterolone, Decoflour, Dectancyl, Dekacort, Deltafluorene, Desacort, Dexa-Dabrosone, Dexamethason, Dexa-Scheroson, Dexason, Dexazone, Dexinoral, Dexinoral retard, Esacortene, Exadion, Firmalone, Fortesortin, Maxidex, Millicorten, Multedrin, Novodon, Oradexon, Prednisolon F, Superprednol.

Dexametazon

Betametazon

Parametazon

Fig. 5.2. — Alți produși corticosteroizi (80).

Chimic: 9-alfa-fluor, 11-beta, 17-alfa, 21-trihidroxi-16-alfa-metil-1,4 pregnadien-3,20-dionă (fig. 5.2).

Produsul este acreditat (119 a, 416) cu acţiunea antiinflamatoare cea mai puternică dintre derivaţii AIS. Corespunzător are şi intensitate mai mare a efectelor secundare ; inhibiţie puternică a axului hipofizosuprarenal, acţiune intensă de inducere a osteoporozei. Numai efectele secundare gastrointestinale par de intensitate mai mică. Nu determină retenţie hidrosalină. Farmacocinetic are un T 1/2 plasmatic îndelungat de ordinul a 36—72 de ore. Sub formă de comprimate de 0,5 ; 0,75 şi 2 mg este administrat în doze de 1,5—16 mg în tratamentul de atac, iar pentru întreţinere, în doze de 0,2—1,5 mg/zi. Sub formă de acetat se administrează local în doze de 0,1—3 ml (5 mg/ml). Fosfatul sodic poate fi administrat IV, IM sau local.

• **Betametazon.** Sinonime : Bemetson, Betafluorene, Betapred, Betasolon, Betnelan, Betnesol, Celestan, Celestone, Diprofos.

Chimic : 9-alfa-fluor, 11-beta, 17 alfa, 21-trihidroxi-16-betametil-1,4-pregnadien-3,20-dionă (fig. 5.2).

Produsul este aproape echivalent ca acţiune cu dexametazonul. Există comprimate de 0,5 mg pentru administrarea perorală, preparate pentru administrarea parenterală. Unul din aceştia conţine un amestec de doi esteri (fosforic şi dipropionic) (Diprofos) şi are un debut precoce al acţiunii, datorită esterului fosfatic şi acţiune prelungită, pînă la 24 zile, prin esterul diproprionic.

• **Parametazon.** Sinonime : Dilar, Haldrate, Haldrone, Monocortin, Monocortin-Dépôt, Monocortin S.

Chimic : 6-alfa fluor-11 beta-17 alfa 21-trihidroxi, 16-alfa metil-1,4-pregnadien-3,20 dionă (fig. 5.2).

Farmacologic (119 a) are tendinţa de a elimina sodiul şi de creştere ponderală prin creşterea apetitului. Poate să provoace relativ frecvent apariţia de tulburări psihice. Prezentat în tablete de 1 şi 2 mg, se recomandă doze de 6—12 mg/zi, iar pentru tratamentul de întreţinere doze de 2—6 mg/zi (416).

Pe figura 5.3 este prezentat un tabel cu echivalenţa dozelor dintre principalele produse AIS.

Prednison Prednisolon	*Hidrocortizon*	*Cortizon*	*Triamcinolon*	*Parametazon*	*Betametazon Dexametazon*
5 mg	20 mg	25 mg	4 mg	2 mg	0,75 mg
13	53	66,5	10,5	5	2
20	80	100	16	8	3
33	133	166,5	26,5	13	5
40	160	200	32	16	6
46,5	186,5	233	37	18,5	7
50	200	250	40	20	7,5

Fig. 5.3. — Tabel cu echivalenţa dozelor dintre cîteva preparate de corticosteroizi (Goodman şi Gilman).

• **Cloprenolul** este un derivat steroidic mai nou (481), care în PR are rezultate similare cu 6-alfa-metil-prednisolonul, dar i se atribuie o capacitate mult mai mică de inhibare a corticosuprarenalei.

5.6. INDICAȚII CLINICE ALE AIS ÎN REUMATOLOGIE

5.6.1. Corticoterapia este atît de strînsă de reumatologie, încît fără aceasta nu se poate concepe o practică reumatologică modernă și eficace. În nici o altă terapie nu există însă atît de mult riscul unei utilizări abuzive. Minuirea terapiei cu AIS necesită nu numai o bună cunoaștere a medicamentelor, ci și un bun simț și onestitate din partea medicului curant. Este condamnabilă utilizarea abuzivă de corticoizi pentru obținerea unei așa-zise „vindecări" rapide și facile în boli cu evoluție cronică și poate incurabile. Din rîndul cazurilor astfel tratate se recrutează cele mai multe din efectele secundare ale corticoterapiei, precum și cazurile aflate în impas terapeutic.

Înainte de a începe tratamentul cortizonic pe cale generală, trebuie găsit răspunsul precis la cîteva întrebări de natură practică :

- corticoterapia generală este indicată ?
- indicația administrării este majoră sau numai o opțiune relativă ?
- coexistă și alte afecțiuni care constituie contraindicații majore ale acestei terapii ?
- în prezent sau în trecutul apropiat i s-au administrat bolnavului corticosteroizi ?
- în caz afirmativ, bolnavul a manifestat reacții secundare importante ?
- care preparat cortizonic este cel mai indicat și în ce doze ?
- este necesară administrarea și a altor medicamente asociate (antiacide, clorură de potasiu, anabolizante etc.) ?

Ca principiu general, doza de corticosteroizi administrată este invers proporțională cu durata previzibilă a tratamentului. În bolile acute cu durată previzibilă scurtă, doza maximă administrată poate fi de ordinul a 1—1,5—2 mg/kilocorp/zi (prednison) ; în bolile cronice sau pentru tratamentul de întreținere îndelungat, se recurge la dozele optime minime de 10 mg/zi prednison, sau chiar suboptimale de 7,5 mg/zi, pentru care efectele secundare ale corticoterapiei de lungă durată sînt minime. Pentru bolile reumatismale, corticoterapia generală și cea locală pot fi privite pînă la un anumit punct ca modalități diferite de tratament, cu indicații și posologii dinstincte. Pentru corticoterapia generală există deosebire între indicațiile formale și cele opționale. Printre indicațiile formale cităm : reumatismul articular acut și colagenozele majore, aflate în episoade de activitate. Indicațiile opționale includ bolile în care se constată o lipsă de răspuns la terapia administrată : nevrita sciatică, formă hiperalgică, PR în stadiul II/III forme maligne etc. Corticoterapia pe cale generală nu este indicată sau este contraindicată în artroze, spondiloze, gută,

osteonecroze aseptice etc. Bolile în care corticoterapia pe cale generală este indicată sînt caracterizate prin (204) :

— predominanța aspectelor de inflamație ;

— faptul că nu răspund la tratamentul cu agenți fizici sau alți agenți antiinflamatori.

5.6.2. • În PR corticosteroizii au fost utilizați de la începutul introducerii lor în terapeutică. Dozele recomandate, ca și momentul introducerii lor în evoluția bolii, au fost mult discutate. În prezent, s-a renunțat la administrarea dozelor mari, din cauza frecvenței deosebit de mari a efectelor secundare, ca și a riscului de corticodependență. Chiar după administrarea dozelor de 6—7 mg/zi pot apărea aspecte clinice ale sindromului Cushing. Sînt considerate doze uzuale cele de 1 mg/10 kilocorp/zi, deci situate între 7,5—10 mg/zi. Unii autori afirmă că dozele apropiate de 10 mg/zi constituie deja un risc crescut pentru apariția efectelor secundare. Schema de administrare este discutată. Unii autori propun administrarea dozei în priză unică, matinală, pentru a se înscrie în bioritmul secreției endogene de ACTH și cortizol ; alții propun administrarea ei în priză vesperală, pentru a influența durerile nocturne și redoarea matinală. În sfîrșit, s-a propus și administrarea fracționată, în prize de 1—2 mg. Administrarea unei doze similare sau mai mari în zile alternative este mai greu acceptată de bolnavi. Probleme deosebite sînt legate de scăderea dozei și întreruperea administrării. Este mult mai ușoară începerea administrării corticosteroizilor, decît oprirea administrării acestora. Pentru evitarea fenomenului de „rebound", se recomandă ca scăderea dozelor să se facă cu cîte 1 mg la 2—4 săptămîni.

• În **lupusul eritematos sistemic** (LES) corticosteroizii sînt unul din principalele instrumente terapeutice (204). Rezultatele obținute sînt variabile în funcție de statistică, de severitate, importanța și multitudinea coafectărilor viscerale, de doza administrată, ca și de durata tratamentului. Ca și în PR, există tendința administrării dozelor minime necesare (în medie 7,5 mg/zi) și asocierea lor cu variate alte medicamente (imunosupresoare, antimalarice de sinteză etc.). În cazul episoadelor severe de acutizare, poate fi necesară administrarea dozelor mari de corticosteroizi, eventual parenteral, pentru a depăși impasul terapeutic. Unul din efectele secundare, cu atît mai mult cu cît simptomatologia acestora poate fi mascată de corticoterapie sau de boala de bază. Despre favorizarea apariției sau accelerarea evoluției aterosclerozei s-a mai vorbit.

• În **polimialgia reumatică** corticosteroizii constituie tratamentul de elecție. Administrarea dozelor mici de ordinul a 10—15 mg/zi, determină ameliorarea și apoi dispariția simptomelor clinice și normalizarea parametrilor biologici. Răspunsul terapeutic este atît de prompt, încît poate fi considerat ca un test diagnostic al bolii. Corticosteroizii trebuie administrați suficient de mult timp (1—2 ani), pentru a obține vindecarea bolii. Nu există parametri clinici sau biologici care să permită aprecieri asupra duratei tratamentului. Datorită posibilității recăderilor, bolnavii trebuie urmăriți minimum doi ani după întreruperea tratamentului, pentru surprinderea acestora și reluarea promptă a corticoterapiei (29). O problemă

mai deosebită este arterita temporală cu celule gigante, izolată sau asociată precedentei. În această situaţie corticoterapia în doze mai mari (40—60 mg/zi) este obligatorie pentru a face profilaxia leziunilor oculare ireversibile.

• **În sindromul Sjögren** corticoterapia a fost încercată pentru tratamentul disfuncţiei glandelor salivare (475), dar rezultatele obţinute nu justifică utilizarea lor.

• **În celelalte tipuri** de reumatism inflamator (spondilartrite, reumatism psoriazic, sindrom Reiter etc.) administrarea corticosteroizilor se face conform aceloraşi reguli generale de prescriere ca şi în PR (420):

— AIS sînt recomandate numai în formele grave, cu alterarea stării generale sau afectări sistemice variate şi numai după ce s-a constatat eşecul terapeutic al medicaţiei AINS sau al celorlalte medicamente uzual recomandate în aceste boli;

— se recomandă administrarea de doze mici şi pe durate mari de timp.

• În sfîrşit, o indicaţie clară pentru utilizarea corticosteroizilor este *reumatismul articular acut,* în care este prezentă afectarea cardiacă. În această situaţie se recomandă administrarea dozelor de atac de 60—80 mg/zi (1 mg/kilocorp/zi), timp de 3—4 săptămîni. O dată cu obţinerea ameliorării clinice şi a parametrilor biologici de inflamaţie, se poate trece la scăderea progresivă a dozelor, tratamentul fiind completat ulterior prin administrarea de aspirină. Eficacitatea corticosteroizilor este maximă atunci cînd sînt administraţi în faza exsudativă a leziunilor.

• **Reumatismul abarticular** este o indicaţie opţională pentru tratamentul cu corticosteroizi pe cale generală. Ei vor fi administraţi numai în cazurile care nu au răspuns suficient la terapia cu agenţi fizici sau AINS. Se recomandă administrarea de doze moderate de corticosteroizi (40—50 mg/zi prednison) timp de 1—2 săptămîni.

Corticosteroizii pe cale generală sînt formal contraindicaţi în toate formele de artroze.

5.6.3. Una din problemele destul de mult dezbătute în literatura utimilor ani este utilizarea dozelor mari şi foarte mari de corticosteroizi solubili pe cale intravenoasă şi pentru perioade mici de timp, în vederea depăşirii unei situaţii clinice critice, care nu poate fi altfel controlată, ori pentru inducţia unei remisiuni, care să fie ulterior menţinută prin alte tratamente concomitente.

Metoda este diferit denumită: „assauts cortisoniques“ în literatura franceză, „pulse therapy“, „bolus therapy“, „high dose intravenous corticosteroids“ etc. de autorii de limbă engleză. Cel mai frecvent este utilizat metilprednisolonul.

A fost introdusă în 1970 în transplantările renale, pentru a împiedica respingerea grefei. Dată fiind similitudinea leziunilor histologice din rinichiul transplantat în curs de respingere şi cele din glomerulonefritele proliferative lupice, a apărut ideea utilizării acestei metode şi în ultima situaţie. O trecere în revistă a acestei probleme a fost făcută de Tubiana şi Balafrej/1985 (443).

Mecanismul de acţiune al dozelor mari de metilprednisolon este similar cu cel al dozelor obişnuite şi anume, modificarea răspunsului imun. Se produce o limfopenie importantă şi tranzitorie, care interesează mai ales limfocitele T; se consideră că are loc o adevărată paralizie a limfocitelor T helper şi citotoxice. Alte efecte puse în evidenţă sînt scăderea sintezei imunoglobulinelor, scăderea concentraţiilor serice de complexe imune circulante şi scăderea globală a răspunsului inflamator (prin stabilizarea membranelor lizozomale, scăderea permeabilităţii vasculare crescute, inhibiţia agregării leucocitare). Asupra axului hipofizosuprarenal, efectul deprimat al unei doze de 1 g de metilprednisolon durează aproximativ 48 de ore.

În ceea ce priveşte efectele secundare, deşi majoritatea autorilor subliniază frecvenţa mică a acestora şi buna toleranţă, în general a tratamentului, în unele studii frecvenţa acestora poate să atingă 56%. Schematic, ele pot fi clasificate în: incidente minore, incidente tranzitorii şi riscul complicaţiilor infecţioase, riscul morţii subite.

Complicaţiile minore sînt reprezentate de cefalee, greţuri, tulburări vizuale, senzaţie de gust metalic (datorită solventului utilizat pentru metilprednisolon), episoade de artralgii şi/sau artrită, care interesează mai ales articulaţiile mari, dar uneori şi pe cele mici ale degetelor. Complicaţiile tranzitorii cuprind hiperglicemia, retenţie hidrosodată, edeme, hipo- sau hipertensiune arterială, hipo- sau hiperkaliemie, hemoragii digestive. Sînt mult mai rar întîlnite decît în schemele clasice de administrare a corticosteroizilor, HTA, sindromul Cushing, diabetul zaharat steroidic.

Riscul infecţios este mai evident după administrarea dozelor mai mari de 5 g/cură. Frecvenţa lor este variabilă în funcţie de statistică. Necesită supraveghere atentă pentru depistarea lor, în primele 7—8 zile de la terminarea curei.

În literatură sînt menţionate 7 cazuri de moarte subită; cauza precisă nu a putut fi stabilită. Au fost incriminate modificări bruşte ale kaliemiei, însoţite sau nu de tulburări de ritm cardiac. Uneori s-a putut face o legătură cu ritmul prea rapid de administrare a corticosteroidului sau administrarea concomitentă de furosemid. Ca măsuri de precauţie se recomandă evitarea asocierii de diuretice, ritm mai lent de administrare a perfuziei (minimum 30 de minute), monitorizarea cardiacă atentă 24—48 de ore, mai ales în formele de boală cu afectare multisistemică.

Indicaţiile de principiu ale corticoterapiei intravenoase în doze mari nu au fost încă bine codificate. A fost încercată uneori cvasiexperimental în nefrita lupică severă, formele severe de periarterită nodoasă, spondilartrita ankilozantă, artrita cronică juvenilă, PR etc. Corespunzător acestui fapt, schemele de administrare variază în funcţie de autor şi afecţiunea tratată. De exemplu, în nefrita lupică severă s-a recomandat administrarea dozei de 1 g/zi metilprednisolon, în 3 zile consecutive. Se obţine ameliorarea semnificativă a parametrilor paraclinici (scăderea semnificativă a proteinuriei, normalizarea sedimentului urinar), cu posibilitatea menţinerii remisiunii astfel indusă prin doze de întreţinere de metilprednisolon mai mici, de circa 15 mg/zi (227). La bolnavii cu sindrom nefrotic

nu se pot obţine ameliorări (252). Într-un alt studiu (225), în care perioada de urmărire după tratament a fost în medie de 16 săptămîni (limite 4—27), au fost observate cu aceeaşi schemă de tratament ameliorarea majorităţii semnelor clinice de boală lupică ; de asemenea, posibilitatea menţinerii ulterioare a remisiunii prin doze mici de steroizi. Efectele secundare întîlnite sînt rare şi puţin semnificative.

În PR există mai multe studii similare, majoritatea din ele necontrolate. Schemele de tratament propuse sînt variate (443) : doză unică de 1 g de metilprednisolon, 1 g administrat o dată pe lună, sau 1 g pe zi, o dată la 2 zile, 3 perfuzii. S-au mai propus 1 g administrat o dată pe săptămînă, timp de 8 săptămîni ; 1 g pe zi, 3 zile consecutiv etc. Rezultatele sînt variabile în funcţie de statistică. De regulă se observă ameliorări clinice importante, dar parametrii biologici sînt mai puţin influenţaţi ; uneori se constată scăderea semnificativă a VSH, dar nu şi a celorlalţi parametri. În orice caz, nu s-a observat niciodată influenţarea ritmului de progresiune a leziunilor radiologice. Durata remisiunii clinice este variabilă în funcţie de schema utilizată şi uneori poate fi situată între cîteva săptămîni şi un an de la ultima administrare (474, 285, 315, 85, 143, 8).

Metoda a mai fost încercată sporadic în reumatismul psoriazic, sindromul Reiter, spondilartrita ankilozantă (231), cu rezultate variabile.

În concluzie, administrarea dozelor mari de metilprednisolon intravenos poate fi încercată în formele grave de PR sau colagenoze majore, în care există afectare multisistemică, în ideea obţinerii unei remisiuni chiar şi numai parţiale, în timpul căreia să poată să-şi instaleze acţiunea tratamentelor convenţionale, care au de obicei nevoie de perioade lungi de timp pentru a fi eficace.

5.7.1. **ACTH** — Sinonime : Acethropa, ACTH, Acthar, Acthormon, Acton, Actrope, Cibacthen, Corticotropin, Cortiphison, Cortrophina, Exacthine, Kortikotrophin, Procortan forte.

Hormonul uman este un polipepetid care conţine 39 de aminoacizi situaţi într-un singur lanţ, care este secretat de celulele C ale hipofizei anterioare, sub influenţa unui hormon (releasing factor) hipotalamic. Pentru acţiunea farmacologică este importantă secvenţa primilor 24 de aminoacizi şi care este comună la om şi la mai multe specii animale. Acţiunea fiziologică (416, 204) constă în stimularea secreţiei de hormoni corticosteroizi de către glanda suprarenală. Efectele farmacologice sînt cele ale hormonilor corticosteroizi prin intermediul cărora acţionează. În cazul administrării mai îndelungate are loc hiperplazia glandei suprarenale şi creşterea cantităţii de hormoni corticosteroizi sintetizaţi. După administrarea intramusculară, absorbţia este rapidă. Are o durată de viaţă plasmatică mică, T $1/2$ fiind de aproximativ 15 minute. Concentraţiile sangvine maxime de hidrocortizon endogen, după administrarea de ACTH apar la circa $1/2$—1 oră şi persistă aproximativ 4 ore. În cazul preparatelor *depôt* acestea durează 4—24 ore.

Efectele secundare posibile sînt constituite de reacţiile de hipersensibilitate, melanodermia, sindromul Cushing, retenţia hidrosalină, respectiv HTA, acneea, alcaloza hipokalemică etc. În afara reacţiilor alergice

grave (uneori șoc anafilactic), în cursul tratamentelor îndelungate pot apărea anticorpi antiACTH, care determină scăderea eficacității acestuia. Complicațiile gastrointestinale sînt mai rare decît după corticosteroizi, dar pot totuși să apară.

Indicațiile utilizării clinice ale ACTH sînt similare cu cele ale prednisonului. S-a renunțat la administrarea dozelor de ACTH pentru a se preveni inhibiția axului hipofizo-suprarenal în cursul corticoterapiei prelungite, deoarece acestea nu au avut efectele scontate. Administrarea ACTH în cure scurte ar putea fi utilizată ca alternativă pentru controlul recăderilor în PR, în locul utilizării corticoterapiei, cu toate dezavantajele sale.

Hormonul este prezentat ca atare în flacoane care conțin 20, 40 și 80 unități internaționale, sub forma asocierii cu hidroxidul de zinc în flacoane cu 40 u.i., și sub forma unui complex cu carboximetilceluloza în flacoane de 20 și 40 u.i. Se poate administra parenteral. Dozele obișnuit recomandate sînt de 10—40 mg/zi, în funcție de severitatea afecțiunii tratate ; doze mai mari pot fi administrate în formele severe. Pe cale intravenoasă se recomandă doze de 25 u.i./zi în perfuzii lente.

Se recomandă aceleași precauții și contraindicații ca și în cazul corticosteroizilor. Din cauza acțiunii mineralocorticosteroide este contraindicat (204) la bolnavii cu HTA sau afecțiuni cardiace grave.

5.7.2. **Tetracosactrin.** Sinonime : Cortrosyn, Homactid, Humactid Synacthen, Tetrakosaktid.

Produsul este un polipeptid sintetic, care conține primii 24 de aminoacizi din structura ACTH și care îi conferă acestuia activitatea terapeutică. Datorită acestui fapt are aceleași acțiuni terapeutice și efecte secundare (477, 416, 208, 78). Reacțiile alergice sînt mai rar întîlnite, dar în cazul administrărilor prelungite pot să apară anticorpii specifici.

Este prezentat sub formă de sare acetică în suspensie apoasă, în flacoane de 0,25 mg/ml sau sub formă *retard* (în combinație cu zincul) în flacoane care conțin 1—2 mg/ml. Dozele obișnuit recomandate sînt mici, de 0,10—0,15 mg/zi, administrat intramuscular cîteva zile la rînd acestea ar fi mai eficace decît dozele mai mari, de ordinul a 0,25—0,50 mg administrate la intervale de 3—4 zile. În orice caz, pentru evitarea fenomenelor de supradozaj, dozele săptămînale nu trebuie să depășească 1 mg.

6. MEDICAMENTELE CU ACŢIUNE LENTĂ, REMISIVĂ ; CONTROVERSELE CONTINUĂ

6.1. DELIMITĂRI — CARACTERISTICI GENERALE

Medicamentele cu acţiune lentă, remisivă, sînt un grup foarte eterogen de substanţe, despre care se consideră că ar putea încetini sau opri evoluţia procesului inflamator de bază al poliartritei reumatoide. De aici şi denumirea de DMARDs (*d*isease *m*odifying *a*ntirheumatic *d*rugs) sau DMAs (*d*isease *m*odifying *a*gents). O a doua caracteristică este faptul că, spre deosebire de AINS sau corticosteroizi, care acţionează imediat, sînt medicamente care îşi instalează lent acţiunea (SAARDs : *s*low *a*cting *a*ntirheumatic *d*rugs), necesitînd pentru aceasta săptămîni sau luni de administrare continuă. Este adevărat însă că odată remisiunea instalată, în general, aceasta poate fi ulterior menţinută prin tratamentul de întreţinere. Mai multe din aceste medicamente, dacă nu majoritatea lor, au avut iniţial alte utilizări clinice din cele mai variate şi fără nici o legătură aparentă cu domeniul bolilor reumatismale.

În afara acestor cîteva trăsături comune există şi alte proprietăţi comune (13) :

— în majoritatea cazurilor acţionează prin intermediul receptorilor de suprafaţă ai limfocitelor, scăzînd capacitatea acestora de răspuns la diferiţi stimuli ;

— acţionează, de asemenea, asupra funcţiilor şi organismelor intracelulare din limfocite, macrofage şi neutrofile ;

— datorită acestor proprietăţi, li se descrie o acţiune imunomodulatoare. Se consideră că D-penicillamina acţionează predominant asupra limfocitelor T, iar sărurile de aur predominant asupra macrofagelor. De altfel, şi medicamentele cu acţiune imunosupresoare şi imunomodulatoare „clasică" sînt încadrate în grupul SAARDs datorită celor două proprietăţi comune (efectul remisiv şi instalarea lentă a acţiunii). Existenţa capacităţii comune de imunomodulare face ca diferenţierea celor 2 grupe de medicamente să nu fie totdeauna facilă. Probabil criteriul cel mai sigur

de diferențiere rămîne cel al domeniilor de aplicabilitate clinică ; medicamentele din grupul $SAARD_s$ propriu-zise sînt utilizate pentru acțiunea lor imunomodulatoare numai în PR, sau cîteva din bolile înrudite, în timp ce imunomodulatoarele sau imunosupresoarele clasice au indicații clinice mult mai largi, care cuprind toate bolile cu substrat imunologic. Alte caracteristici comune ale medicamentelor din acest grup, sînt următoarele (13) :

- existența grupărilor SH în moleculă (D-penicilamină, levamisol, piritioxina, 5-tiopiridoxina, captopril etc.). Aceste grupări sînt responsabile de proprietățile antioxidante ;
- capacitatea alergenică. În cazul sărurilor de aur, prin stimularea limfocitelor care produc imunoglobuline E se explică apariția reacțiilor de hipersensibilitate ;
- efectele secundare similare sau comune ; reacții cutanate, proteinuria (glomerulonefrita prin modificarea compoziției complexelor imune circulante, care se depun pe membrana bazală glomerulară), leucotrombocitopeniile etc. ;
- existența unui substrat genetic, cel puțin pentru unele din aceste reacții secundare și anume antigenul de histocompatibilitate HLA-D_3 sau statusul sulfooxidării.

6.2. SĂRURILE DE AUR

Sărurile de aur au fost introduse (78) în tratamentul tuberculozei pulmonare de H. Mollegaard în 1920 și, pe baza presupunerii greșite a similitudinii între aceasta și PR, de J. Forrestier în 1929, în tratamentul acesteia din urmă. Totuși, numai în ultimii 10—20 de ani au fost stabilite schemele precise de administrare. Sărurile de aur constituie unul din medicamentele cele mai eficace în tratamentul PR (382) ; datorită lor se pot obține remisiuni clinice la aproximativ 2/3 din bolnavii tratați. Acestea se asociază și cu ameliorări ale parametrilor biologici (scăderea VSH, scăderea concentrațiilor de imunoglobuline serice și a titrului de factori reumatoizi (FR). Aspectele clinice favorabile sînt dublate de apariția la circa 30% din bolnavii tratați, a efectelor secundare deseori grave.

6.2.1. Mecanisme de acțiune

Prin cercetările făcute de numeroase grupuri de cercetători, s-a putut arăta că sărurile de aur au capacitatea de inhibare a funcțiilor neutrofilelor, limfocitelor și mai ales a sistemului monocit-macrofag. S-a demonstrat astfel că la animal sărurile de aur administrate parenteral se acumulează în celule la nivel lizozomal și numai rareori în nuclei (95). De asemenea (311), aurul se acumulează în macrofage și mastocite, dar niciodată în limfocite. În macrofage, acumularea se face predominant în lizozomi, iar în mastocite, în granulele citoplasmatice. Macrofagele stimulate viral au un conținut mai mare de aur decît cele nestimulate. Într-un alt studiu, se arată că, la nivel celular (255), aurul are acțiune inhibitorie numai asupra enzimelor lizozomale, dar nu și asupra celor mitocondriale.

Au fost descrise următoarele acțiuni asupra funcțiilor monocitelor izolate din sîngele periferic (390, 389) :

	Auranofin	*Auromatialat*
— chemotaxie	↓	↓
— exprimarea receptorilor de membrană pentru C_{3b} și F_c	↓	↓
— stimularea reducerii de colorant (NBT)	↓	↓

Scăderea exprimării receptorilor de membrană pentru fragmentul F_c a putut fi observată și în cazul neutrofilelor. Comparativ, din cei doi produși auranofinul are acțiuni inhibitorii mai intense. Se subliniază că acțiunile sărurilor de aur asupra celulei se exercită prin intermediul creșterii concentrației intracelulare de AMP ciclic. Nu au fost semnalate diferențe semnificative de comportament între monocitele din sîngele periferic de la normali și cele de la bolnavii PR. Un alt model exprimental, prin cel al inhibiției chemoluminiscenței (206). Există o chemoluminiscență spontană, mai accentuată la monocitele provenite de la bolnavii cu PR, decît la normali și care este inhibată semnificativ numai de sărurile de aur, precum și una provocată prin fagocitoză (97) care are două vîrfuri de intensitate : cel precoce este inhibat de sărurile de aur, iar cel tardiv de D-penicilamină.

Datorită acțiunilor inhibitorii pe sistemul monocit-macrofag, sărurile de aur exercită un efect imunomodulator (382), care are drept consecințe :

- scăderea capacității limfocitelor de a răspunde proliferativ la mitogeni și la unele antigene ;
- scăderea citotoxicității mediate prin autoanticorpi. Acțiunea imunomodulatoare a sărurilor de aur este dependentă de doză și are un caracter bifazic ;
- după dozele mici și administrate timp scurt, se manifestă o acțiunei imunostimulantă ;
- după dozele mari, administrate timp îndelungat, se manifestă acțiunea imunodepresivă.

În concluzie, se presupune că sediul principal de acțiune al sărurilor de aur este inhibarea sistemului monocit-macrofag, avînd ca efect deprimarea migrării și chemotaxiei acestora, ca și a fagocitozei, sau mai probabil, a fenomenelor biologice care sînt posterioare acesteia (sinteza de leucotriene, de radicali de oxigen etc.). Acestea sînt rezultatul unor acțiuni multiple, fără să se știe în prezent care este cea principală. Mai sînt descrise inhibiția unora din enzimele macrofagice, inhibiția eliberării de enzime lizozomale, inhibiția activității unora din enzimele lizozomale, inhibiția sintezei de ADN și ARN, dependentă de doză și inhibiția sintezei proteice (8, 247).

În ceea ce privește răspunsul imunologic, consecințele sînt de asemenea diverse ; stimularea acțiunii limfocitelor T, inhibiția hipersensibilității imediate *(in vitro)* (8), inhibiția sintezei de anticorpi. Există o relație lineară între intensitatea sintezei de anticorpi și mărimea timpului de expunere la medicament (216) ; are loc mai mult inhibarea sintezei decît cea a eliberării de anticorpi. Clinic, aceasta se manifestă prin scăderea concentrației serice de imunoglobuline, mai ales imunoglobuline G, A și a titrului de FR. *In vitro* se observă suprimarea răspunsului imun celular, prin suprimarea funcției de helper a macrofagelor. De asemenea, sînt posibile interferențe cu unele componente ale sistemului complement și cu PGE_2.

În al doilea rînd, menționăm acțiunile exercitate de sărurile de aur asupra compușilor macromoleculari și a fibrelor de colagen (13) :

- posibila fixare pe complexele imune circulante, facilitînd probabil epurarea lor, prin intermediul sistemului reticuloendotelial, dar și depunerea lor pe membranele bazale glomerulare ;
- datorită acțiunii de inhibare a sintezei proteice are loc și inhibarea sintezei de colagen (dependentă de doze mari). Concomitent, o deplasare a sintezei de colagen de la tipul 1 spre tipul 3, ceea ce ar însemna o trecere de la țesutul proliferativ de granulație la o formă mai puțin agresivă de țesut conjunctiv ;
- inhibarea agregării termice a gamaglobulinelor.

6.2.2. Farmacocinetică

După administrarea intramusculară, resorbția preparatelor de aur este rapidă, astfel încît concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse după 2—6 ore și sînt situate între 400 și 700 g% (220). T 1/2 plasmatic este mare, fiind situat între 5 și 6 zile ; după cîteva săptămîni de administrare regulată se ating concentrații plasmatice stabile, de echilibru. După resorbția de la locul administrării, aurul se disociază rapid de restul moleculei (417), iar atomul de aur se leagă de proteinele sangvine, dar nu prin intermediul legăturilor SH, deoarece aceasta nu este inhibată de reactivii care afectează aceste grupări. Concentrațiile sangvine atinse în cursul tratamentului au variații interindividuale mari ; determinarea lor nu are valoare pentru aprecierea eficacității clinice și nici pentru predicția posibilității de apariție a efectelor secundare. Eliminarea se face lent prin urină și în proporție mai mică prin materiile fecale. Aurul este captat lent de macrofage și poate fi identificat în toate organele care conțin țesut reticuloendotelial. În cantități mai mici poate fi identificat și în sinovială.

6.2.3. Efectele secundare

Sărurile de aur sînt considerate unul din medicamentele cu toxicitate ridicată și care, din această cauză, pot pune în pericol viața bolnavului. Decesul poate fi rezultatul anemiei aplastice, unei hemoragii prin trombocitopenie sau, mai rar, agranulocitozei. Efectele secundare sînt însă

mult mai numeroase şi mai cuprind : leziuni cutanate, renale, pulmonare, cardiovasculare etc.

Unele din cele mai frecvente reacţii secundare sînt cele cutaneo-mucoase, care pot fi întîlnite la 10—30% din cei trataţi. Au importanţă variabilă (374, 220). Cel mai frecvent este vorba despre rashul pruriginos care apare în primele cîteva luni de tratament. Poate avea aspecte variate : intensitate medie şi rapid rezolutiv, o dată cu scăderea dozei administrate, sau persistent şi cu evoluţie progresivă. Nu are, în general, aspecte caracteristice ; uneori leziunile sînt periorbitare, palmo-plantare, la degete, dar pot avea orice alte localizări. Dintre aspectele clinice observate, sînt citate (416) cel morbiliform, cel de pitiriazis rozat, de dermatită eczematoidă, lichen plan. Alte leziuni cutanate observate sînt hiperpigmentarea cutaneo-mucoasă, fotosensibilizarea, alopecia etc. Echivalentă cu leziunile cutanate este stomatita, întîlnită însă cu frecvenţe mai mici (2—3%). Se poate asocia şi cu disgeuzia. Continuarea tratamentului după apariţia leziunilor cutanate este însoţită de riscul instalării dermatitei exfoliative, complicaţia cutanată cea mai severă. Ca regulă de conduită practică se recomandă întreruperea administrării produsului pînă la dispariţia semnelor cutanate : se poate încerca apoi reluarea tratamentului cu aceeaşi doză, sau, dacă leziunile reapar, cu o doză mai mică. Dermatita exfoliativă generalizată poate fi precipitată sau accentuată de expunerea la soare şi beneficiază, după întreruperea tratamentului, de administrare de corticoizi.

Leziunile renale provocate de sărurile de aur sînt relativ frecvente şi de importanţă variabilă. Au putut fi reproduse experimental la cobai (283), unde aspectul histologic este cel de nefrită interstiţială, cu infiltrate de celule mononucleare, fibroză şi leziuni ale celulelor tubulare. Prin imunofluorescenţă se observă depozite liniare de-a lungul membranelor glomerulare şi tubulare. Se presupune că aurul exercită un efect toxic direct, eliberînd antigene din membrana bazală, care induc formarea de anticorpi specifici. Acelaşi grup de cercetători continuă studiile în acest sens şi la om, unde se pune în evidenţă (295) :

— proteinurie de tip tubular la 90,9% din bolnavii trataţi ;

— existenţa antigenelor libere din membrana bazală tubulară la 62%, iar a anticorpilor anti aceste antigene la cîţiva din bolnavii cu afectare renală. La aceşti din urmă bolnavi limfocitele T răspund specific prin proliferare faţă de aceste antigene.

În clinica umană efectele secundare renale se întîlnesc cu o frecvenţă de aproximativ 8% şi sînt totdeauna însoţite de proteinurie. De asemenea, sînt întîlnite relativ frecvent anomalii minore de sediment urinar, considerate acceptabile şi care permit continuarea terapiei (prezenţa a 8—10 hematii/cîmp, sau proteinurii mai mici de 50 mg (374). Peste aceste limite este necesară întreruperea administrării pînă la normalizarea anomaliilor constatate ; dacă aspectele reapar la reluarea terapiei, aceasta trebuie definitiv întreruptă pentru că există riscul apariţiei sindromului nefrotic. Acesta din urmă regresează de obicei spontan, după întreruperea tratamentului, în interval de circa 8—10 luni. Ca şi în cazul sindromului nefrotic observat după D-penicilamină, s-a evidenţiat existenţa

depozitelor glomerulare de complexe imune. În afara glomerulonefritei mezangiale prin complexe imune, studii recente (190) au arătat şi existenţa unei glomerulonefrite membranoase. Cele două tipuri histologice nu pot fi diferenţiate clinic. La 64% din bolnavii cu efecte secundare renale, au fost găsite antigenele HLA-B_8 şi/sau HLA-DR_3. Existenţa unei relaţii între doza de aur administrată şi apariţia efectelor secundare renale este controversată. Într-un studiu privind administrarea pe termen lung a preparatelor de aur (345) se observă două cazuri de sindrom nefrotic, apărute printre 62 de bolnavi care au fost trataţi între 3 şi 5 ani. Creşterea ureii sangvine se observă la 20% din bolnavii care au primit doze totale de 1 500 mg aur şi respectiv, la 18% din bolnavii care au primit doze totale de 4 000 mg ; creşteri ale creatininemiei sînt observate la 10,3% după o doză totală de 2 000 mg, dar frecvenţa ei scade la controalele ulterioare. Hematuria semnificativă este observată cu frecvenţe similare (9,6% şi 10%) pentru doze totale de 2 000 mg, şi respectiv 4 000 mg. În sfîrşit, proteinuria apare la 3,6% din bolnavii care au primit 1 500 mg, dar la 18,2% după dozele mai mari. Alţi autori (273) găsesc relaţii mai strînse între doza administrată şi apariţia fenomenelor secundare renale :

doze :	1 500 mg	2 500 mg
— creşteri ale ureii	18%	26%
— creşteri ale creatininei	13%	29%
— hematurie	12%	16%
— proteinurie (0,5—1 mg/ml)	8%	14%

În orice caz, studiile privind istoria naturală a leziunilor renale (190) au subliniat tendinţa spre rezoluţie spontană a acestora şi absenţa evoluţiei spre insuficienţa renală cronică.

Pentru monitorizarea afectării renale în cursul crisoterapiei a fost propusă (425 a), ca şi în cazul terapiei cu substanţe AINS, determinarea concentraţiilor urinare de A-acetil-beta-D-glucozaminidază, enzimă aflată în celulele epiteliului tubilor renali proximali. Concentraţiile ei urinare au tendinţa să crească înaintea altor parametri paraclinici (proteinurie, beta-2-microglobulina etc.) în cazul apariţiei leziunilor renale ; invers, după încetarea administrării medicamentului, eliminările urinare de enzimă au tendinţă la normalizare.

Leziunile hepatice sînt rare în cursul crisoterapiei (196, 195). Pînă în 1981 erau raportate în literatură numai opt astfel de cazuri, la care autorii mai adaugă 4 observaţii personale ; doi cu leziuni hepatocelulare, unul cu o formă colestatică, iar ultimul, o formă letală. În afara acestor cazuri excepţionale pot fi observate creşteri mici şi trecătoare ale enzimelor serice, dar fără semnificaţie de gravitate şi care nu impun modificarea schemei de tratament sau puncţia bioptică hepatică (117).

Probabil cele mai grave din efectele secundare ale tratamentului cu aur sînt cele sangvine. Frecvent întîlnită, eozinofilia poate să nu aibă o semnificaţie deosebită sau poate constitui semnalul instalării unor

efecte secundare mai grave, de tip alergic. Agranulocitoza și anemia aplastică pot apărea oricînd în cursul tratamentului și uneori chiar la distanță mare după întreruperea acestuia (416, 78). Frecvențele exacte nu sînt cunoscute, dar par mici. Gravitatea lor deosebită constă în proporția ridicată a mortalității (50—60%), în ciuda tuturor tentativelor terapeutice ; se recomandă administrarea de dimercaptopropanol (374), transplant de măduvă etc. Trombocitopenia este, în schimb, frecventă și survine probabil prin mecanism autoimun.

Accidentele pulmonare sînt rare și relativ puțin cunoscute ; sînt descrise în literatură aproximativ 37 de astfel de cazuri pînă în 1982 (185). În majoritatea cazurilor este vorba despre fibroză interstițială difuză, similară celei observate și după alte medicamente (nitrofurantoin, busulfan, metotrexat, ciclofosfamidă, clorambucil, melfalan, bleomicină). Mecanismul patogenic acceptat este o reacție autoimună, în care intervine ca factor declanșant colagenul pulmonar denaturat sub influența drogului administrat și care devine astfel antigenic. Clinic debutul este brusc prin semne funcționale pulmonare ; tuse, dispnee, cianoză, febră (de obicei moderată), raluri diseminate. Radiologic se observă opacități difuze, bilaterale, micro- și mai frecvent macronodulare. Explorarea funcției ventilatorii arată modificări în sensul unei disfuncții restrictive ; este caracteristică scăderea capacității de difuziune alveolară. Deși evoluția radiologică este mai lent regresivă, cea clinică este mai rapidă după întreruperea crisoterapiei și administrarea de corticosteroizi.

Alte fenomene secundare după tratamentul cu aur, dar întîlnite cu frecvență mică, sînt fenomenele psihice depresive (354), corelate cu interferența medicamentului cu eliberarea de serotonină, și coreea fibrilară Morvan (288), cu patogenia necunoscută. În ultima se observă fasciculații musculare difuze, fără amiotrofie, deficit motor sau senzitiv, fenomene însoțite de astenie profundă, insomnie, scădere ponderală, crize sudorale abundente și tahicardie ; semnele clinice dispar în interval de 2—3 luni după întreruperea tratamentului cu aur.

Una din reacțiile secundare interesante, legată probabil și de mecanismul de acțiune al medicamentului, este apariția hipogamaglobulinemiei severe la bolnavii cu PR. Într-un studiu asupra a trei astfel de cazuri, autorii (352) găsesc un număr total de limfocite B normal, dar însoțit de prezența anormală a celulelor B imature ; se bănuiește un blocaj parțial al limfocitelor B în stadiile lor precoce de dezvoltare.

În sfîrșit, printre efectele secundare, se mai menționează posibilitatea acutizării fenomenelor inflamatorii articulare, care apare mai ales în primele zile de tratament și pentru care unii autori recomandă administrarea de ACTH. De asemenea, existența rareori a reacțiilor de hipersensibilitate, care explică necesitatea începerii tratamentului cu doze mici pentru testare.

A fost semnalată o corelație neașteptată între apariția fenomenelor secundare și fumat. Se pare că aceasta ar fi datorită tiocianatului (300). Frecvența globală a efectelor secundare ar fi similară, dar acestea au tendința să apară mai precoce la fumători.

Teratogenicitatea sărurilor de aur a fost mult timp discutată și demonstrată la unele specii animale. Există totuși autori care au studiat copiii născuți de mame supuse crisoterapiei (436) și care nu au găsit la aceștia anomalii evidente. Cu toate acestea, este mai prudentă întreruperea administrării acestor compuși în cursul sarcinii, ca și pentru majoritatea celorlalte medicamente în general.

Dat fiind acest spectru larg de reacții secundare după utilizarea sărurilor de aur, încercările de a găsi parametrii fiabili pentru a prezice apariția lor, sînt normale și justificate. În acest sens, în afara investigațiilor paraclinice de rutină (hemoleucogramă completă, sumar de urină etc.), s-a recomandat determinarea periodică a complementului seric (total și al fracțiunilor C_3, C_4) (161) ; scăderile semnificative ale acestora ar preceda apariția reacțiilor secundare cutanate și renale. În ceea ce privește terenul genetic, amintim doar eventualul rol protector față de aceste efecte secundare, exercitat de antigenul HLA-DR_2 (69). Despre rolul predictiv al celorlaltor antigene de histocompatibilitate (339, 21), o discuție mai amănunțită este făcută în secțiunea referitoare la efectele secundare ale D-penicilaminei.

6.2.4. Preparate și mod de administrare

Numărul de preparate de săruri de aur este relativ mare (78), dar numai cîteva din ele și-au cîștigat o largă răspîndire. Cel mai frecvent utilizate sînt aurotiomalatul de sodiu, aurotioglucoza și, mai recent, preparatul pentru administrare perorală, auranofinul.

— *Aurotiomalatul de sodiu.* Sinonime : Myochrisine, Tauredon (fig. 6.1). Este prezentat în fiole de 10, 20 și 50 mg pentru administrare intramusculară.

— *Aurotioglucoza :* Sinonime : Aureotan, Solganal B oleosum (fig. 6.1). Suspensie uleioasă 20%, în flacoane de 5 ml, pentru administrare IM.

— *Aurotiosulfat de sodiu.* Sinonim : Sanocrysine. Fiole de 50 mg, soluție care poate fi administrată intravenos.

— *Aurotiopropanol.* Sinonim : Allochrisine.

— *Aurocheratinat* — Sinonim : Auro-Detoxin.

— *Aurosulfid.* Sinonim : Gold-Gilber-Sulfid.

— *Aurotioglicoanilid.* Sinonim : Lauron.

Schemele de administrare sînt variate. Pentru aurotiomalatul de sodiu se recomandă inițierea tratamentului cu doza test de 10 mg, urmată la intervale de o săptămînă de doze de 20 mg și apoi de 50 mg. Doza de 50 mg/săptămînă trebuie administrată minimum 14 săptămîni, înainte de a o considera ca ineficientă. Dacă în acest interval de timp se obține remisiunea clinică, aceasta poate fi ulterior menținută prin administrarea aceleiași doze săptămînale. Conceptul dozei totale de 1 g aur/cură a fost părăsit (374, 220). Dacă nu apar reacții secundare care să impună oprirea sau scăderea dozei, administrarea preparatului se poate continua în principiu, indefinit. Dacă remisiunea clinică se menține, se poate încerca even-

tual spațierea a două doze succesive, la 10 sau 14 zile (218) ; se consideră că intervale mai mari de 21 zile între administrările succesive sînt susceptibile să provoace mai frecvent recăderi. Dacă dozele de 50 mg/săptămînă nu au dus la rezultatele clinice dorite, se poate încerca administrarea pentru perioade scurte, de 4—6 săptămîni, a dozelor de 70 și chiar de 100 mg/săptămînă. În cazul inducerii remisiunii clinice, se trece apoi la dozele obișnuite de 50 mg/săptămînă ; în cazul absenței eficacității trebuie încercate alte alternative terapeutice. Administrarea dozelor de întreținere este necesară pentru evitarea recăderilor, deoarece acestea odată instalate, răspunsul terapeutic este de obicei inferior celui inițial. În ceea ce privește individualizarea tratamentului au fost propuse următoarele variante ale acestei scheme „clasice" :

— spațierea dozelor de 50 mg imediat după instalarea primelor semne de remisiune, chiar dacă aceasta se face înaintea dozei considerată critică, de 1 000 mg. Beneficiul obținut ar fi o frecvență mai mică a efectelor secundare (178) ;

— administrarea de „minidoze" de aurotiomalat de 5 și 10 mg săptămînal (336). Rezultatele comunicate de autori sînt considerate bune în mai mult de 50% din cazuri. Este adevărat că ei subliniază faptul că au beneficiat de aceste scheme bolnavi cu forme blînde de PR și la care tratamentul s-a administrat în stadii precoce de boală.

În cazul utilizării soluțiilor apoase, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției unei crize nitritoide în primele minute de la administrare ; de aceea, se recomandă rămînerea în decubit timp de 10—20 minute după injectare. Pentru soluțiile uleioase, se recomandă înaintea injectării încălzirea lor la 37°C și agitarea fiolei pentru a se evita apariția de tumefacții (uneori voluminoase) la locul administrării (374).

6.2.5. Indicații clinice

Principala utilizare clinică a sărurilor de aur este în poliartrita reumatoidă. Eficacitatea lor se manifestă la aproximativ 70% din pacienții tratați, indiferent de prezența sau absența FR. Efectele favorabile privesc manifestările subiective și obiective ale bolii, ca și parametrii biologici. Așa cum se știe, aceste efecte se instalează lent, de obicei numai după minimum 14—16 săptămîni de tratament și ating un maximum aproximativ între 3 și 6 luni. Alături de ameliorarea simptomelor articulare, se constată scăderea numărului și mărimii nodulilor reumatoizi, regresia unora din simptomele extraarticulare. Una din condițiile de eficacitate este administrarea lor precoce, înaintea instalării leziunilor ireversibile. Comparativ cu celelalte medicamente din această categorie, eficacitatea sărurilor de aur este probabil similară cu cea a D-penicilaminei și azatioprinei. Din punct de vedere biologic, au fost observate (395, 63, 459 a) : scăderea concentrației de alfa-1, afla-2 și gama-globuline, creșterea concentrației de albumine serice, scăderea imunoglobulinelor serice (mai ales IgM), scăde-

rea titrului de FR, ameliorarea răspunsului limfocitelor de stimularea cu fitohemaglutinină, scăderea concentrației tuturor reactanților de fază acută și a VSH.

Pe termen lung rezultatele se mențin bune. Uneori (64) parametrii biologici (imunoglobuline și titrul FR) tind din nou să crească, fără să atingă însă nivelurile inițiale ; de asemenea, pot fi observate creșterea concentrațiilor reactanților de fază acută, chiar în absența unor scheme clinice de recădere. Se poate constata că progresia leziunilor radiologice este încetinită sau oprită (395). Nu au fost constatate diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea clinică sau efectele secundare între myocrisin și sanocrysin (180).

O altă indicație pentru administrarea sărurilor de aur este reumatismul palindromic. Ea a fost stabilită încă din 1949 de Ginsburg și colab. Se pare că sărurile de aur sînt singurul medicament capabil să inducă remisiuni complete sau parțiale, prin administrare de doze mici la intervale scurte, timp îndelungat (127).

Episodic, sărurile de aur au fost încercate și în spondilartrita ankilozantă (269), cu rezultate controversate.

6.2.6. Precauții, contraindicații

Sărurile de aur nu se administrează în asociere cu alte medicamente care provoacă deprimarea măduvei hematopoietice (AINS din grupul fenilbutazonei, D-penicilamina, imunosupresoare). Se evită, de asemenea, administrarea lor în cursul sarcinii. Se recomandă bolnavilor să evite expunerea la soare sau raze ultraviolete. Administrarea lor este contraindicată la bolnavii cu nefropatii, cu afecțiuni hematologice severe, sindrom diareic, ca și în cazurile în care nu se poate exclude ferm prezența unui sindrom lupic.

Măsurile minime de monitorizare a tratamentului cu săruri de aur, cuprind efectuarea lunară a hemoleucogramei complete și săptămînală a sumarului de urină.

6.2.7. Auranofin. Sinonime : Ridaura, Ridauran

Chimic : (2, 3, 4, 6,-tetra-0-acetil-1-tio-beta-D-glucopira=nozo-)-trietilfosfină-aur (fig. 6.1).

Am considerat necesară discutarea separată a auranofinului față de celelalte săruri de aur, deoarece se consideră că produsul are proprietăți farmacologice distincte. Primele studii clinice au fost făcute de Finkelstein în 1972, iar medicamentul este comercializat începînd din 1982.

S-a stabilit recent (188) că auranofinul acționează prin intermediul receptorilor de membrană ai neutrofilelor. Aceasta este posibil pentru că datorită liposolubilității sale, produsul se poate acumula în membrană ; concentrațiile atinse aici sînt mai mici decît cele atinse cu celelalte săruri de aur, ceea ce ar putea explica diferențele de acțiune farmacologică observate. Acțiunea asupra receptorilor de membrană se exercită probabil prin

intermediul grupărilor — SH. Prin acest mecanism are loc și inhibiția acțiunilor biologice ale PGE_1 (267). Stimulii externi acționează asupra acestor receptori de membrană ; rezultatul este eliberarea unei proteine care este cuplată cu guanin-nucleotidul și care are proprietatea stimulării fosfolipazei C. Aceasta induce producerea de inozitolfosfolipid și, respectiv, creșterea concentrației intracelulare de Ca^{2+}, care activează proteinki-

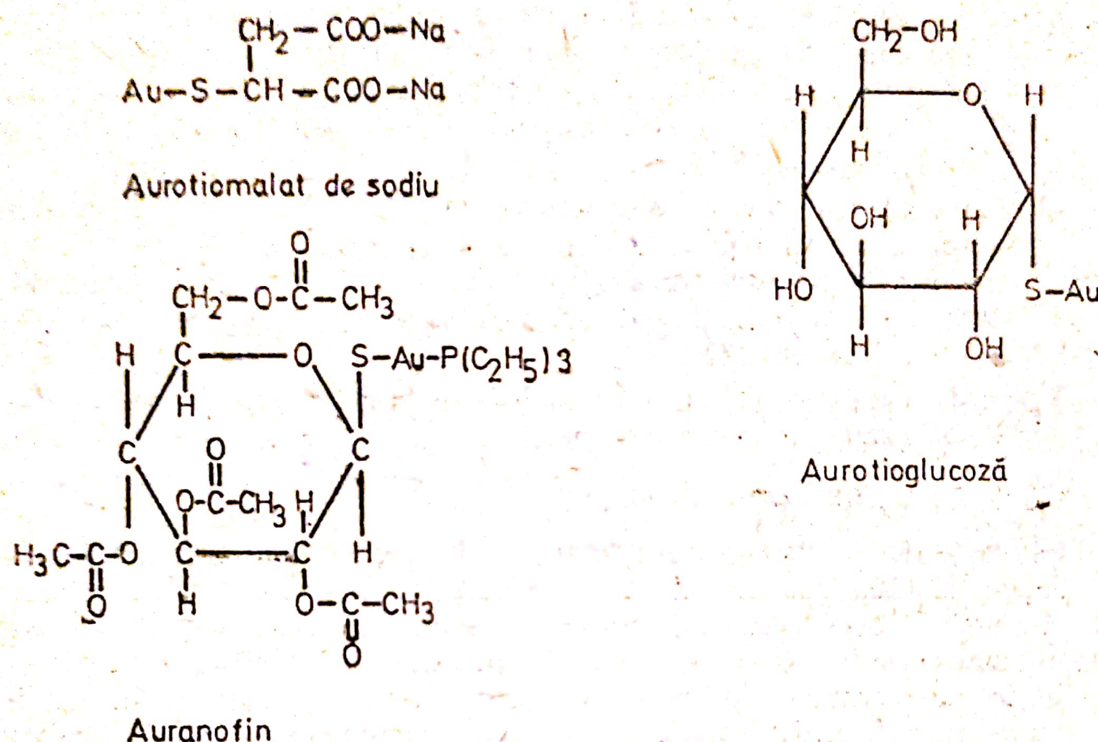


Fig. 6.1. — **Compuși care conțin aur.**

naza C. Prin lanțuri enzimatice specifice aceasta determină diferitele răspunsuri fiziologice ale neutrofilului față de stimulii externi. Auranofinul acționează deci prin modularea afinității receptorilor de membrană și proteinkinazei C. Datorită acestui fapt, la nivelul comportamentului leucocitelor i se descriu proprietăți inhibitoare ; acțiunea puternică asupra reacției de aderență și agregare leucocitară, asupra chemotactismului, asupra metabolismului oxidativ (definit prin reacția de chemoluminiscență), asupra producției de anioni superoxid, eliberării de enzime lizozomale, sintezei de leucotrieni (mai ales LTB_4), dar nu și a PGE_2, fagocitozei, capacității bactericide. Dar acțiunile medicamentului se extind și dincolo de activitatea neutrofilelor. Astfel au mai fost descrise (15) inhibiția agregării trombocitare, inhibiția producerii de amiloid, a citotoxicității mediate prin anticorpi, inhibiția alfa-1-antitripsinei și, în măsură variabilă, cea a sintezei de prostaglandine la locuri diferite față de locul acțiunii AINS (vezi mai înainte). Unii cercetători au mai observat activarea limfocitelor T supresoare la bolnavii la care acestea erau inițial deprimate (82).

Concentrațiile sangvine obținute după administrarea perorală cresc încet, astfel încît nivelurile sangvine stabile și eficace sînt atinse după

aproximativ șase săptămîni de administrare continuă (circa 1 g/ml) (368). Aproximativ 40—66% din substanța aflată în sînge este legată de proteine. Circa 75% din doza administrată se elimină prin scaun. O mică proporție de medicament (circa 15%) se elimină prin urină. T 1/2 plasmatic este de aproximativ 3—6 zile. Cantitatea totală de medicament reținută de organism este mult mai mică decît în cazul celorlalte preparate de aur (8).

Efectele secundare par să aibă frecvență și importanță mai mică decît în cazul preparatelor administrate parenteral. Se apreciază că întreruperea tratamentului din cauza efectelor secundare a avut loc la circa 18% din bolnavii tratați, față de 34% în cazul celor care au primit preparate administrate parenteral. Cel mai frecvent întîlnite sînt tulburările de tranzit intestinal (circa 44%), dar numai rareori (4,6%) impun oprirea administrării. Frecvența lor este mai mare la începutul tratamentului și scade ulterior progresiv o dată cu continuarea acestuia. Sindromul diareic survine probabil prin inhibiția ATP-azei Na^+K^+ ; alteori s-ar putea datora producerii unor leziuni inflamatoare intestinale (8). Reacțiile secundare cutaneo-mucoase sînt mai puțin frecvente ; rashul este întîlnit la 5,7%, iar stomatita la 2,7% din cei tratați, față de 15,2% și respectiv 5,3% în cazul produselor parenterale. Trombocitopenia a fost observată numai întîmplător (1%) și se instalează prin mecanism periferic ; proteinuria apare la circa 5% și este de obicei reversibilă prin întreruperea administrării. Deși la animalele de experiență a fost incriminată în producerea hiperplaziei tiroidiene, studiile efectuate la om nu au confirmat influențarea funcției tiroidiene (444).

Medicamentul este prezentat în comprimate de 2 mg ; doza medie acceptată este de 6 mg/zi (220), administrată în priză unică sau fracționat. Nu se recomandă începerea tratamentului cu doze mai mari de 6 mg/zi, din cauza frecvenței mai mari a efectelor secundare. Se poate în schimb încerca la început administrarea unei doze de 3 mg/zi, 2—3 săptămîni pentru ameliorarea toleranței digestive. Dacă după șase luni de tratament cu doza de 6 mg/zi nu se obțin rezultatele clinice scontate, se poate încerca administrarea unei doze de 9 mg/zi (3 mg de 3 ori pe zi) timp de încă trei luni, după care se revine la doza inițială. O proporție de 5—30% din bolnavi nu răspund la tratament.

Poate fi asociat cu doze mici de prednison de ordinul a 10 mg/zi. Nu se cunoaște siguranța asocierii cu hidroxiclorochina D-penicilamina, sărurile de aur injectabile, agenții imunosupresori sau corticosteroizii administrați în doze mari.

Se consideră că eficacitatea preparatului este cel puțin similară celei a D-penicilaminei (14). Ca și celelalte medicamente din acest grup, alături de ameliorarea clinică a bolii determină și îmbunătățirea aspectului scintigrafic (346) și modificarea parametrilor biologici (scăderea titrului FR) (313). Efectul clinic global are tendința să se instaleze mai lent decît în cazul sărurilor de aur administrate parenteral, dar rămîne comparabil cu acesta ca intensitate. Se consideră că medicamentul ar putea avea ca indicații particulare sindromul Felty și PR juvenilă (45). De asemenea, au fost obținute rezultate bune în tratamentul artropatiei psoriazice (445).

Una din posibilitățile de monitorizare a tratamentului cu auranofin este urmărirea concentrației serice și urinare de beta-2 microglobulină (293). Se consideră că acestea ar reflecta activitatea limfoproliferativă din PR. După administrarea medicamentului se constată scăderea semnificativă a concentrațiilor serice de beta-2-microglobulină și imunoglobulină G ; valorile urinare au variabilitate mai mare.

Produsul este contraindicat la bolnavii cu antecedente în care se notează reacții severe de toxicitate la produșii de aur, la femeile însărcinate sau care alăptează.

6.3. D-PENICILAMINA

Sinonime : Artamin, Cuprenil, Cuprimin, Metalcaptase, Penicilamin, Trolovol.

Chimic : beta-beta-dimetil-cisteina (fig. 6.2).

Medicamentul a fost introdus de Jaffé în 1970, în tratamentul PR. El este un aminoacid sulfurat, care a fost descoperit în urina bolnavilor cărora li s-a administrat penicilină. Există doi izomeri, din care numai izomerul D poate fi utilizat terapeutic. Are acțiune specifică asupra evoluției pe termen lung a poliartritei reumatoide (220) ; acțiunea este lentă și specifică în sensul că nu se exercită asupra tuturor tipurilor de artrită infla-

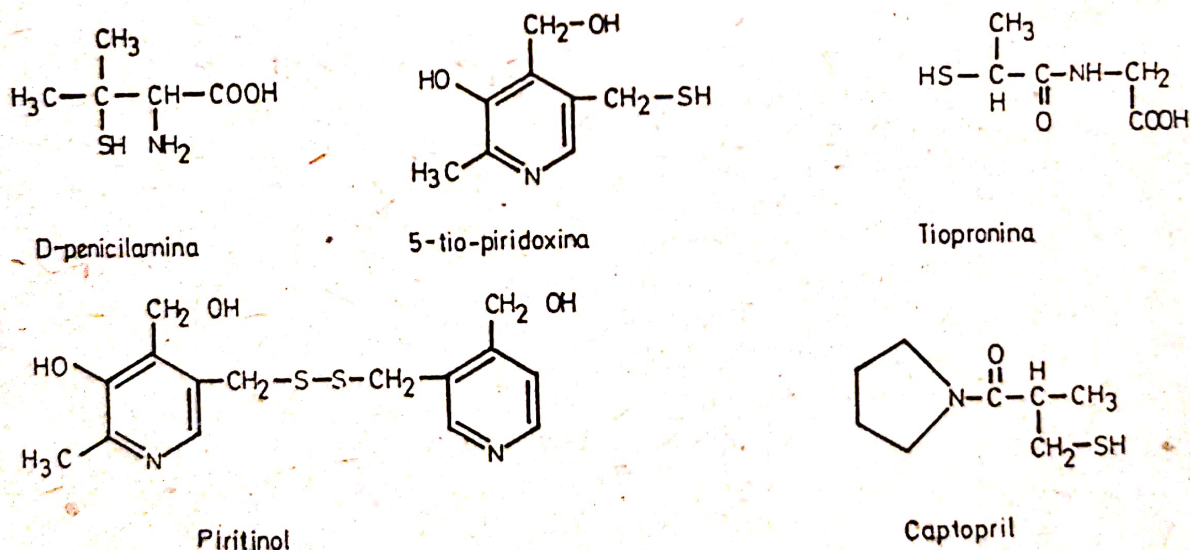


Fig. 6.2. — D-penicilamina și compușii înrudiți.

matoare. Are capacitatea de a încetini evoluția radiologică a leziunilor radiologice ; remisiunea interesează leziunile articulare, unele din aspectele extraarticulare ale bolii și parametrii biologici. D-penicilamina are același spectru de activitate cu sărurile de aur și se aseamănă cu acestea prin acțiunea lentă, prin scăderea titrului FR și prin lipsa de efecte importante exercitate asupra modelelor curente experimentale de inflamație (230).

6.3.1. Mecanismul de acţiune al D-penicilaminei este puţin cunoscut. Au fost puse în evidenţă numeroase efecte ale administrării preparatului, dar modul precis prin care acesta influenţează procesul inflamator de bază al bolii, nu este precis cunoscut. Iniţial a fost utilizat în PR pentru că *in vitro* acţionează prin grupul tiol, în sensul disocierii factorului reumatoid de tip IgM ; totuşi, *in vivo*, această acţiune probabil că nu are loc, deoarece concentraţiile de medicament atinse sînt insuficiente pentru aceasta (13).

Nu are acţiune de tip antiinflamator sau imunomodulator în sensul clasic al cuvîntului (382) ; nu se observă deprimarea imunităţii celulare şi umorale, răspunsul cutanat la tuberculină rămîne normal, nu se constată o frecvenţă mai mare a infecţiilor. Are loc totuşi scăderea concentraţiilor sangvine ale tuturor claselor de imunoglobuline şi mai ales imunoglobulinelor G şi M. Efectul nu se datoreşte creşterii concentraţiei serice de grupări tiol, pentru că există şi alţi produşi susceptibili de a exercita această acţiune, care însă nu au efecte asupra imunoglobulinelor.

I s-a atribuit un efect de antivitamină B_6, care ar contribui la scăderea sintezei de anticorpi, dar administrarea concomitentă a vitaminei împreună cu D-penicilamina nu modifică efectul terapeutic.

Produsul are acţiune sigură de chelare a cuprului şi altor metale grele. În PR au fost constatate valori crescute ale cupremiei ; în urma tratamentului cu D-penicilamină are loc scăderea acestora (289) la aproximativ 58% din bolnavii care răspund de tratament. De aceea, valorile cupremiei au fost propuse ca indice global şi complementar valorii VSH pentru monitorizarea tratamentului. Totuşi, activitatea de chelare a cuprului nu poate fi luată în considerare pentru explicarea eficacităţii D-penicilaminei, deoarece administrarea concomitentă a sărurilor de cupru (pentru a diminua efectul de disgeuzie al medicamentului) nu modifică efectele terapeutice globale. Acţiunea de chelare se exercită şi asupra altor metale grele (zinc, aur, fier, plumb etc.) (385).

Au mai fost descrise (382) : o acţiune antivirală net demonstrată pentru virusul poliomielitic (creşterea rezistenţei faţă de infecţia virală în culturile tisulare) şi cea de inhibare a formării punţilor intermoleculare între moleculele de tropocolagen. D-penicilamina are efect numai dacă acestea sînt legături recente. Se scindează cele situate între moleculele de hidroxilizină şi norleucină şi, respectiv, de hidroxilizină şi norleucină, din colagenul nou sintetizat. Această ultimă acţiune ar putea sta la baza utilizării medicamentului în sclerodermie.

Se pare însă că principalul loc de acţiune al D-penicilaminei îl constituie limfocitele şi mai ales limfocitele T. Acţiunea asupra acestora este dependentă de doză şi de durata administrării medicamentului (8). A fost descrisă o acţiune selectivă de inhibare a limfocitelor T şi mai ales a celor supresoare (83, 340) ; datorită acesteia, ar avea loc şi normalizarea activităţii limfocitelor B (13). *In vitro* s-a observat inhibiţia transformării blastice a limfocitelor (230, 13, 100). *In vivo* scade concentraţia serică şi sinovială de complexe imune (230, 8). O nouă perspectivă este deschisă de capacitatea D-penicilaminei de a neutraliza peroxidul de oxigen (13), ceea ce

asigură protecția celulelor în mediul inflamator, bogat în astfel de ioni. În această situație, D-penicilamina este oxidată, iar peroxidul de oxigen este redus la apă. S-a mai arătat (281) că medicamentul poate exercita un rol de modulare a lanțului oxidativ din leucocitele polimorfonucleare.

6.3.2. **Farmacocinetică**. Mult timp aceste probleme nu au putut fi elucidate din cauza dificultăților de dozare chimică a medicamentului. Una din posibilitățile propuse pentru aceasta se bazează (191) pe grupările SH din proteinele serice care reacționează cu reactivul Gilman, formînd un compus galben, care poate fi determinat spectrofotometric ; intensitatea reacției este stimulată de prezența D-penicilaminei, fiind astfel un semn indirect al concentrației serice al acestuia.

S-a arătat că absorbția digestivă a medicamentului este bună, fiind de aproximativ 80% din doza administrată (382) ; în sînge medicamentul circulă legat de proteinele sangvine în proporție de 30—40%. După administrarea unei doze unice de D-penicilamină (448) de 250—1 000 mg, concentrațiile maxime sangvine se obțin după circa trei ore, după care urmează o scădere bifazică a acestora, cu un T $^1/_2$ inițial între 2 și 5 ore și un altul mai tardiv de circa 6 zile. Eliminarea renală are un aspect asemănător. Se presupune existența unui „pool" tisular de medicament, din care se administrează cel plasmatic ; în cursul administrării continue de medicament are loc creșterea continuă, lentă a concentrațiilor sangvine și tisulare. Absorbția poate fi mult diminuată sau încetinită de oligoelementele existente în alimentație sau în alte medicamente administrate concomitent. Contrar celor cunoscute anterior, se pare că absorbția este cu 20—40% mai mare atunci cînd medicamentul este administrat la distanță de cîteva ore după masă. Metabolizarea se face hepatic. Aproximativ $^1/_2$ din D-penicilamina excretată se regăsește sub forma unui compus disulfidic format cu cisteina, ceea ce în cazul administrărilor de lungă durată determină depleția organismului de acesta. Autorii (448) ajung la concluzia că unele din efectele secundare observate după D-penicilamină (trombocitopenie, proteinurie, leziuni cutanate) nu sînt corelate cu concentrațiile sangvine de medicament, ci cu depleția serică de cisteină ; bolnavii la care se observă scăderile cele mai pronunțate ale acestor concentrații în primele săptămîni de tratament sînt cei mai predispuși la apariția acestor efecte secundare.

Interacțiunile D-penicilaminei cu alte medicamente sînt puțin numeroase (220). Poate fi administrată în siguranță concomitent cu medicamentele analgetice, AINS și cu corticosteroizii. Nu se recomandă asocierea cu substanțe din grupul fenilbutazonei și cu azatioprina, din cauza sumării acțiunii de deprimare a măduvei hematopoietice. De asemenea, în asociere cu sărurile de aur are loc scăderea eficacității acestora din urmă, din cauza acțiunii de chelare a aurului. Asocierea cu hidroxiclorochina este controversată ; dacă nu apar reacții secundare deosebite, se pare că nici nu se obține un plus de eficacitate (57).

6.3.3. **Efecte secundare**. Deși D-penicilamina este un medicament foarte eficace în tratamentul PR, utilizarea largă a acesteia este serios împiedicată de apariția efectelor secundare. De altfel, și pe bună dreptate,

se apreciază recent (134) că medicamentele prescrise în tratamentul de fond al PR se numără printre cele mai toxice droguri utilizate în tratamentul bolilor nemaligne ; consecinţa directă este faptul că, cel mai frecvent, întreruperea administrării lor nu se face din cauza lipsei de eficacitate, ci din cauza efectelor secundare. În studiile făcute pe termen lung, aceasta se înregistrează la mai mult de jumătate din bolnavii trataţi.

Acelaşi P. Emery (134) încearcă să clarifice bazele genetice pentru apariţia reacţiilor secundare şi consideră că există doi factori de risc independenţi pentru aceasta : antigenele HLA şi statusul sulfoxidării. Antigenul HLA-D_3 conferă un risc crescut pentru apariţia nefropatiei şi trombocitopeniei, inclusiv în cazul administrării sărurilor de aur (83). O privire de ansamblu asupra relaţiilor dintre antigenele HLA şi reacţiile secundare este prezentată într-o lucrare anterioară a noastră (325). Redăm în continuare concluziile acesteia :

• pentru D-penicilamină s-a arătat asocierea proteinuriei masive cu DRw3 şi a ageuziei cu DRw2. Tot în cazul acestui medicament s-a observat apariţia unui caz de miastenie la o bolnavă cu haplotipul DR 1-Bw 35, antigene frecvent întîlnite în miastenie, dar absente în PR ;

• este controversată asocierea dintre antigenele HLA şi reacţiile toxice, mai ales în cazul sărurilor de aur. Unii autori afirmă ca semnificativ haplotipul B 8 — DR 3 ;

• din literatura consultată se pare că asocierile găsite între antigenele HLA şi reacţiile toxice sînt mai frecvente în cazul D-penicilaminei decît al sărurilor de aur şi mai semnificative pentru apariţia trombocitopeniei şi proteinuriei. În alte lucrări, s-a observat asocierea hepatitelor colestatice cu DR 2. În sfîrşit, unii autori vorbesc despre un răspuns terapeutic mai puţin intens după administrarea sărurilor de aur, în cazul prezenţei antigenului DR-4. Pentru a completa acest tablou mai trebuie menţionate două categorii de fapte :

— la aproximativ 50% din bolnavii cu PR seropozitivă care fac agranulocitoză sau leucopenie după levamisol, se constată prezenţa antigenului B 27 ;

— frecvenţa clasic recunoscută a reacţiilor toxice medicamentoase în sindromul Sjögren, care la rîndul său este asociat cu DR 2.

Statusul sulfoxidării (134) poate fi caracterizat prin raportul concentraţiilor urinare de sulfid/sulfoxid, după administrarea perorală de carboxicisteină ; valorile mai mici de 10 sînt considerate ca expresia unei sulfoxidări intense, iar valorile mai mari de 10, indică un deficit de sulfoxidare. S-a observat că deficitul de sulfoxidare este semnificativ asociat cu reacţiile secundare după administrarea de D-penicilamină ; la aceşti bolnavi reacţiile secundare apar nu numai mult mai frecvent, dar şi după doze mai mici de medicament. O relaţie similară ar exista şi între deficitul sulfoxidării şi reacţiile secundare după administrarea sărurilor de aur.

Un alt factor de risc posibil este statusul acetilării (258). Acesta este incriminat din cauza metabolizării D-penicilaminei prin acetilare, datorită intervenţiei unei N-acetil-transferaze. Efectele secundare după D-penicil-

amină apar mai frecvent la acetilatorii lenţi ; aceşti bolnavi tolerează mai bine dozele de medicament de ordinul a 300—450 mg/zi.

Pe fig. 6.3 se vede un tabel al principalelor efecte secundare observate în cursul tratamentului cu D-penicilamină. În majoritatea studiilor efectuate, frecvenţa lor globală este de 50—60% din bolnavii trataţi. Frecvenţa lor este mai mare la începutul administrării şi scade apoi semnificativ după aproximativ 1—2 ani de tratament. La aproximativ 15—20% din cei trataţi este necesară din cauza lor, întreruperea administrării. Treceri în revistă bogate ale acestor reacţii secundare au fost făcute de Sany şi Clot (382), Huskinsson (220), Ciobanu (78, 79), Jaffé (230), Stein (412) etc.

Reacţiile febrile sînt rar observate ; de obicei, apar precoce, după primele zile sau doze administrate. Febra este intensă, apare brusc, poate fi asociată cu erupţii cutanate. După întreruperea administrării febra scade, dar erupţia cutanată persistă uneori mai mult de 10 zile. Deoarece este expresia unei sensibilizări la medicament, apariţia ei impune oprirea administrării.

	Frecvenţă	*Momentul apariţiei*
— greţuri, anorexie	25%	— primele săptămîni
— rash	25%	— precoce, primele luni — tardiv, după 6 luni sau mai mult
— ageuzie	25%	— aproximativ 6 săptămîni
— trombocitopenie	15%	— oricînd
— proteinurie	15%	— primele luni, sau tardiv
— sindrom nefrotic	5%	— cîteva săptămîni după apariţia proteinuriei
— ulceraţii bucale	5%	— oricînd
— neutropenie	rară	— primele zile de administrare
— reacţii febrile	rare	— primele zile de administrare
— lupus eritematos sistemic	rar	— după 1—2 ani
— miastenia gravis	rar	— după 1—2 ani
— fenomene articulare	rare	— oricînd
— sindrom Goodpasture	rar	— după 1—2 ani

Fig. 6.3. — Principalele reacţii secundare după D-penicilamină (220).

Sindromul astenic poate fi relativ intens, dar este sensibil la scăderea dozei.

Manifestările cutanate sînt frecvent şi de o mare diversitate. Cele mai frecvente sînt reacţiile precoce care apar în primele zile sau luni de tratament. Pot avea aspect eritematos, maculo-papular, morbiliform, urticarian, purpuric, peteşial etc., pot apărea izolat sau pot fi asociate cu febră sau prurit. Rashul şi pruritul sînt probabil reacţiile secundare cele mai frecvent întîlnite. Se poate încerca la început scăderea dozei administrate, iar apoi administrarea asocierii de hidroxizin cu ciproheptadină (Peritol) (230). Dacă elementele eruptive persistă, este necesară oprirea administrării pentru minimum trei luni. Uneori este posibilă reluarea tratamentului cu doze mai mici şi mai lent progresive. Alteori, şi în această situaţie leziunile reapar, şi în acest caz este necesară oprirea administrării. Alte leziuni mai rare se întîlnesc după cel puţin 6 luni de tratament ; acestea sînt plăci proeminente, neregulate, crustoase, pruriginoase, care nu răspund la administrarea locală a corticosteroizilor. Ele dispar după întreruperea administrării, dar reapar aproape totdeauna la reluarea aces-

teia. Celelalte tipuri de leziuni cutanate observate sînt mult mai rar întîlnite. Epidermoliza buloasă apare de obicei tardiv și după doze mari administrate. Leziunile buloase pot fi hemoragice și apar mai ales în zonele de piele supuse presiunii. Se vindecă prin cicatrice cu chisturi epidermice. Mai sînt citate : *elastosis perforans serpiginosa*, pemfigusul iatrogen și leziunile cutanate din cadrul lupusului eritematos sistemic sau a unuia cutanat. Leziunile de pemfigus sînt datorate apariției de anticorpi antisubstanță fundamentală din piele. Un factor de risc deosebit pentru apariția acestora ar putea să fie preexistența anticorpilor de antiRo la bolnavii cu PR (294). Toate aceste ultime tipuri de leziuni impun oprirea obligatorie a tratamentului.

O subliniere aparte trebuie făcută pentru leziunile mucoase și mai ales bucale. Ulcerațiile bucale (dar ulcerații pot apărea și pe alte mucoase, digestivă sau vaginală) survin de obicei precoce în cursul tratamentului ; ele pot răspunde la administrarea de corticoizi, local, sau pot fi severe și impun oprirea administrării. S-au mai descris stomatite lichenoide, alopecie, leziuni ungheale etc.

Reacțiile secundare digestive se întîlnesc precoce în cursul tratamentului. Pot apărea anorexie, grețuri, vărsături ; sînt mai frecvente după administrarea dozelor mari (peste 1 g/zi) și pot fi cel puțin parțial evitate prin administrarea dozelor lent progresive și administrarea postprandială a medicamentului. Atunci cînd devin incoercibile, vărsăturile pot impune oprirea administrării. Rareori a fost descrisă apariția unui ulcer peptic gastric prin efect toxic direct. Hipo- sau ageuzia sînt frecvent întîlnite (15—20%) în primele 2—3 luni de tratament și de obicei sînt independente de doza administrată. Nu au fost observate modificări definitive ale senzației gustative. Simptomele diminuă progresiv, o dată cu continuarea administrării. Efectele favorabile ale administrării sărurilor de cupru sau de zinc (gluconat de zinc, 30—50 mg/zi) sînt controversate. În orice caz, ele nu trebuie administrate concomitent cu medicamentul, din cauza inactivării acestuia din urmă.

Efectele secundare hematologice fac parte din cele grave. Este vorba despre trombocitopenie sau neutropenie. Trombocitopenia este impredictibilă. Poate apărea în orice moment al tratamentului, dar scăderile severe ale numărului de trombocite sînt rare ; episoadele hemoragice datorate acestora sînt și mai rare. Mecanismul ei nu este bine precizat (213) ; se incriminează inhibiția formării medulare, dar nu sînt excluse nici distrugerea lor periferică prin mecanism imun sau accentuarea celei splenice.

Numărul de trombocite se reface rapid după oprirea administrării ; este posibilă apoi reluarea acesteia, cu doze mai mici. Leucopenia poate apărea izolat sau asociat cu trombocitopenia ; numărul de leucocite poate continua să scadă după întreruperea administrării. Poate să fie nevoie de mai multe săptămîni pentru obținerea recuperării. Au fost observate și cîteva cazuri letale. Mai frecvent observată și fără gravitatea precedentelor este eozinofilia, care poate fi importantă, dar este tranzitorie. Apariția leucopeniei este o contraindicație absolută pentru reluarea tratamentului. Din cauza acestor reacții secundare hemoleucograma completă trebuie fă-

cută săptămînal în prima lună de tratament, iar ulterior la fiecare 15 zile. Scăderea numărului de leucocite sub 3 000, iar a celui de trombocite sub 100 000 impun oprirea administrării.

Una din problemele importante ale tratamentului cu D-penicilamină este apariția afectării renale. Aceasta se manifestă prin constituirea unei glomerulonefrite focale extramembranoasă, caracterizată prin depozite de imunoglobuline (frecvent imunoglobulina G, mai rar M și niciodată imunoglobulina A sau fracțiuni de complement). În microscopia optică se observă îngroșarea membranei bazale capilare și uneori cea a substanței mezangiale. La microscopul electronic apar depozite granulare, subepiteliale și fuziune de pedicule. Este interesant că acest aspect de nefropatie nu a putut fi niciodată observat la cei cu boală Wilson tratată cu D-penicilamină. Se pune problema patogeniei nefropatiei ; se crede că ar fi indusă prin complexe imune circulante. Apariția ei nu poate fi dedusă din parametrii clinici obișnuiți (inclusiv din concentrația serică de complexe imune circulante) ; se însoțește însă de prezența anticorpilor antinucleari și cea a anticorpilor anti ADN dublu catenar. Se susține (153) că apariția nefropatiei este rezultatul unor modificări ale proceselor imunologice, care fac ca această nefropatie să nu poată fi diferențiată de o nefropatie lupică. De altfel există și alte reacții secundare după acest medicament, care îmbracă aspectul unor boli autoimune (vezi mai departe). Manifestările clinice sînt relativ stereotipe ; inițial se observă proteinurie de importanță variabilă, și ulterior, sindrom nefrotic. Proteinuria poate fi precoce, dar mai frecvent apare după luna a șasea de tratament. La o proporție variabilă din acești bolnavi (pînă la 30%) se va dezvolta în săptămînile care urmează un sindrom nefrotic. În cazul unor valori moderate (sub 2 g/zi) tratamentul poate fi continuat, eventual cu scăderea dozei administrate ; uneori scăderi minime ale dozei pot induce regresia proteinuriei. Alteori, aceasta poate avea o evoluție rezolutivă spontană. Dacă răspunsul la tratament nu este satisfăcător, se poate decide întreruperea administrării chiar pentru valori moderate ale proteinuriei. Apariția unor valori mai mari de 2 g/zi ale acesteia, a hipoalbuminemiei sau hematuriei persistente, sînt semne ale sindromului nefrotic și impun oprirea administrării. Riscul pentru dezvoltarea sindromului nefrotic este mai mare la bolnavii cu leziuni renale preexistente. Sindromul nefrotic este reversibil după întreruperea administrării, deși pentru aceasta pot fi necesare 6—12 luni. În fața unei proteinurii sub 1,5—2 g/zi și care se menține constantă, se poate lua decizia continuării administrării tratamentului ; acesta trebuie întrerupt la valori mai mari decît cele menționate ale proteinuriei, sau dacă se observă creșterea lor rapid progresivă.

Hematuria macroscopică este considerată rară după administrarea de D-penicilamină. Totuși, unii autori (90) au putut să o pună în evidență la aproximativ 15% din cei tratați ; trebuie subliniat faptul că ea nu avea cauze legate direct de tratamentul cu D-penicilamină decît la 4 din cei 31 bolnavi la care a fost observată.

Sindroamele autoimune induse prin administrarea de D-penicilamină sînt expresia modalităților complexe de acțiune ale medicamentului asu-

pra proceselor imunologice, modalități încă insuficient cunoscute. Apariția lor este un argument decisiv pentru renunțarea la utilizarea medicamentului. Spectrul lor este deosebit de variat și include sindroame lupice, polimiozită, sindrom Goodpasture, sindrom miastenic, pemfigus, bronșiolită obliterantă. *Sindroamele lupice* apar cu o frecvență de circa 1% ; de aceea, existența chiar și numai a unei suspiciuni de LED este o contraindicație pentru administrarea D-penicilaminei. La o proporție mult mai mare de bolnavi tratați cu D-penicilamină se observă apariția anticorpilor antinucleari (pînă la 45%) ; cu frecvențe mai mici pot fi observați anticorpi antileucocite, limfocitotoxine etc. Existența unui titru crescut de anticorpi antinucleari fără alte elemente clinice de LES nu constituie o contraindicație absolută pentru tratamentul cu D-penicilamină. Sindroamele lupice induse apar tardiv în cursul tratamentului, după aproximativ 1—2 ani de administrare. Clinic se manifestă prin rashuri variate și artralgii ; din punct de vedere diagnostic este importantă modificarea caracterului durerilor articulare. Paraclinic în aceste cazuri este semnificativă prezența anticorpilor anti ADN dublu catenar. În general au evoluție regresivă după întreruperea medicamentului. Sindromul Goodpasture, ca și polimiozita, sînt rar observate, dar pot avea evoluție fatală, în ciuda întreruperii tratamentului.

Hepatotoxicitatea este rar întîlnită ; au fost descrise cazuri izolate de hepatită colestatică sau atrofie galbenă acută, uneori fatale (265).

Fenomenele secundare neuropsihice sînt mai frecvent întîlnite după administrarea de D-penicilamină și sînt datorate activității sale de antivitamină B_6.

Sindroamele miastenice sînt relativ bine cunoscute în literatură, în care sînt descrise mai mult de 60 de astfel de cazuri. Ele fac parte din sindroamele autoimune induse de administrarea de D-penicilamină. S-a demonstrat că la bolnavii tratați cu D-penicilamină (286) pot apărea anticorpi antireceptori pentru acetilcolină, în titruri mari, chiar fără apariția semnelor clinice de miastenie. Probabil că pentru apariția acesteia din urmă este necesară și prezența unor factori genetici. Sindroamele miastenice observate (274) sînt variate ca manifestări clinice, putînd fi de intensitate medie sau gravă, generalizate. Multe din ele sînt larvate, iar formele oculare pot să treacă nediagnosticate. Pentru diagnostic sînt importante electromiograma, testele farmacologice și cele imunologice. O diferență semnificativă față de miastenia gravă clasică este faptul că în aceste sindroame se poate obține vindecarea prin întreruperea administrării, în interval de cel puțin 2 ani. Măsura terapeutică cea mai importantă este întreruperea administrării ; se pare că administrarea de corticosteroizi ar putea agrava aceste sindroame miastenice. Indiferent de forma clinică, este necesară spitalizarea, deoarece evoluția lor este imprevizibilă.

În sfîrșit, rareori s-a semnalat apariția de *nevrite optice*. Au putut fi observate cazuri de *alergie* încrucișată între D-penicilamină și penicilină. Aceste reacții nu sînt obligatorii, iar în cazul existenței alergiei la penicilină se poate încerca cu prudență administrarea dozelor mici de D-penicilamină.

6.3.4. Preparatele, utilizări clinice, scheme de tratament

Medicamentul este prezentat în tablete de 50, 125, 250 şi 300 mg. Principala indicaţie pentru utilizarea sa clinică este PR. În această boală, administrarea D-penicilaminei are aceleaşi indicaţii cu sărurile de aur şi anume : PR evolutive care nu răspund la tratamentul cu AINS clasice, şi pentru majoritatea autorilor, care nu au beneficiat de administrarea sărurilor de aur. Par să fie mai eficace decît acestea din urmă asupra manifestărilor extraarticulare din PR (230) ; vasculita, leziunile pulmonare, sindromul Felty, amiloidoza, nodulii reumatoizi. În general, nu trebuie administrată în primele 6 luni de la debutul bolii, datorită existenţei remisiunilor spontane ; de asemenea, nu este indicată în formele avansate, din cauza leziunilor anatomice ireversibile.

Schemele de tratament recomandate sînt variate. Principiul esenţial al majorităţii acestora este „go slow, go low" (382), pentru a diminua cît mai mult posibilitatea apariţiei reacţiilor secundare. Datorită faptului că sensibilitatea individuală la tratament este foarte variabilă şi instalarea acţiunii terapeutice este lentă, sînt necesare minimum 8—12 săptămîni de administrare continuă, înainte de a aprecia eficacitatea terapeutică (230). Acelaşi interval de timp minim este recomandat pentru creşterea progresivă a dozelor. În schema iniţială, recomandată de Jaffé tratamentul se începe cu 250 mg/zi. În cazul absenţei semnelor de ameliorare clinică, după 3 luni, se creşte doza la 500 mg/zi (posibil administrat în doză unică) timp de 3 luni, apoi la 750 mg/zi (2 prize/zi) şi la nevoie, ulterior, 500 mg×2/zi. Atunci cînd boala este susceptibilă de ameliorare, aceasta are loc în primele 6 luni de tratament. În general, se admite, că nu sînt necesare şi utile terapeutic doze mai mari de 1 g/zi. Existenţa comprimatelor de 125 mg, permite un dozaj mai fin, deoarece unele din efectele secundare pot fi favorabil influenţate prin scăderi ale dozei administrate de această mărime.

Durata administrării este, de asemenea, controversată. Unii autori propun, în absenţa efectelor secundare, continuarea nedefinită a administrării. Alţi autori propun, după obţinerea remisiunii, scăderea dozei cu cîte 125 mg la fiecare 3 luni, pînă la atingerea dozei minime eficace. În general, după 4—5 ani de tratament, se observă o „epuizare" a eficacităţii medicamentului. În aceste situaţii, se recomandă întreruperea administării timp de 4—6 luni şi apoi reluarea tratamentului cu doze mici, progresiv crescute. Este interesant că acest fenomen nu se produce în cazul tratamentului bolii Wilson sau al cistinuriei.

Efectele tratamentului cu D-penicilamină în PR sînt complexe (382). Pe plan clinic au loc ameliorarea durerii şi a redorii articulare, creşterea mobilităţii articulare, scăderea mărimii şi a numărului nodulilor reumatoizi, stabilizarea leziunilor radiologice, regresia splenomegaliei, a neuropatiilor şi a leziunilor vasculare. Se observă, de asemenea, ameliorări ale parametrilor paraclinici ; scăderea VSH, creşterea hemoglobinei, normalizarea testelor de inflamaţie, scăderea titrului de factori reumatoizi şi, posibil, dispariţia lor.

Există o mare varietate a schemelor de tratament, din cauza încercărilor de a realiza o frecvenţă cît mai mică a efectelor secundare. Hus-

kinsson (218) propune începerea tratamentului cu 250 mg/zi și creșterea dozei cu aceeași cantitate la fiecare 2—4 săptămîni, pînă la o doză totală de 500—1 000 mg/zi. Dapica și colab. (375) administrează 250 mg/zi, cu creșteri ulterioare de cîte 250 mg/zi la fiecare 3 luni, pînă la o doză totală de 750 mg/zi ; autorii afirmă că au observat o frecvență mai mică a efectelor secundare cu această posologie. O altă variantă (24) utilizează o doză inițială mai mică, de 150 mg/zi și creșteri ulterioare de cîte 150 mg/zi la fiecare 2—3 luni. În sfîrșit, trebuie amintite schemele de tratament cu doze mici și foarte mici, și cele cu doze administrate în zile alternative. Într-una din ele se administrează doze cuprinse între 50 și 150 mg/zi în medie, timp de 7 ani (173). Autorii afirmă că au obținut aceleași rezultate clinice, ca și prin schemele clasice, dar cu un minimum de efecte secundare. Autorii japonezi (335) încearcă tratamentul cu doze de 100—200 mg/zi, și uneori chiar cu 30—50 mg/zi ; la noi, studii similare au fost făcute de Boloșiu și Duțu (366), cu doze medii de 150—300 mg/zi. Mulți din autorii care au încercat tratamentul cu astfel de posologii au subliniat două fapte esențiale : • că bolnavii cercetați au avut, în general, forme mai blînde de boală, mai puțin agresive, și • că acestor scheme, cu puține excepții, le lipsește confirmarea timpului. Administrarea mai spațiată a medicamentului (500 mg×2/săptămînă — 368, sau o dată la 2 zile 125—250 mg — 334, 399).

În afara PR, D-penicilamina mai este recomandată și în alte afecțiuni (199, 382). La copil, în artrita cronică juvenilă, medicamentul este eficace în aproximativ jumătate din cazuri ; într-o proporție similară este utilă la bolnavii cu boala Still. La acești bolnavi se recomandă doze de 5 mg/kilocorp/zi, care sînt crescute progresiv, la fiecare 4 săptămîni, cu cîte 5 mg/kilocorp, pînă la o doză totală de 30 mg/kilocorp. În reumatismul psoriazic se pare că rezultatele bune sînt obținute în formele cu predominanța artropatiilor periferice. În sclerodermia sistemică eficacitatea D-penicilaminei se manifestă asupra leziunilor cutanate, dar nu și asupra celor viscerale. În sfîrșit, este eficace în reumatismul palindromic (250 mg/zi) și în unele cazuri de sindrom Gougerot-Sjogren.

Contraindicațiile preparatului sînt relativ limitate : sarcina, bolnavii necooperanți și cei peste 60 de ani (la care se observă o frecvență mai mare a efectelor secundare), ca și imposibilitatea unui control paraclinic periodic. Alergia la penicilină nu este o contraindicație pentru administrarea D-penicilaminei (230). Este necesară prudență în cazul administrării la bolnavii cu nefropatii preexistente.

6.4. COMPUȘI ÎNRUDIȚI CU D-PENICILAMINA

Este vorba despre substanțe care au probabil în comun cu D-penicilamina un mecanism asemănător de acțiune. Din punct de vedere chimic se notează existența grupărilor — SH în moleculă. Eficacitatea clinică este calitativ asemănătoare, deși intensitatea ei este de obicei mai

mică. De asemenea, efectele secundare observate sînt de același tip cu cele apărute după administrarea D-penicilaminei. Grupul este relativ eterogen din punctul de vedere al structurii chimice.

6.4.1. **Piritinol. Sinonime :** Enerbol, Encephabol, Encephatol, Pyritinol

Chimic : piritinol clorhidrat (fig. 6.2).

Compusul face parte din grupul substanțelor nootrope care au drept caracteristici comune stimularea metabolismului neuronilor și ameliorarea funcționalității conexiunilor intracorticale și cortico-subcorticale (416). În PR, ca și D-penicilamina concomitent cu ameliorarea clinică determină scăderea VSH și a titrului FR. Se sugerează că este mai puțin eficace decît aceasta din urmă, dar are o toleranță superioară (220). Prezentat în drajeuri de 100 mg, se recomandă doze medii de 600 mg/zi, fracționat (2 drajeuri de 3 ori pe zi), care la nevoie pot fi crescute la 800—1 000 mg/zi. Dintre efectele secundare sînt menționate (447, 480) : căderea părului, exantem pustular, alte reacții cutanate (dar mai puțin severe decît după D-penicilamină), fenomene gastrointestinale, citopenii sangvine, proteinurie ușoară etc. Ca și în cazul D-penicilaminei, este necesară administrarea medicamentului perioade relativ lungi de timp, înaintea apariției efectelor clinice favorabile (4—6 luni). Global, eficacitatea clinică se constată la aproximativ 40% din bolnavii tratați (436, 53).

6.4.2. **5-tiopiridoxina** (fig. 6.2.). Substanța este analogul structural al vitaminei B_6, în care un grup —OH este înlocuit cu unul —SH. Are eficacitate clinică egală cu piritinolul, dar mai mică decît cea a D-penicilaminei. Efectul clinic maxim apare după aproximativ 6 luni de tratament (186 a, 220). Acțiunea clinică se instalează mai lent decît după D-penicilamină, dar calitativ este similară acesteia. De asemenea, efectele secundare sînt similare : ageuzie, leziuni dermatologice, glomerulonefrită prin complexe imune cu proteinurie. Ele pot impune uneori oprirea administrării. Se recomandă doze de 250 mg/zi, care în funcție de rezultatele clinice pot fi crescute la pînă 1 g/zi ; în medie se administrează 500 mg/zi. Ameliorarea clinică este însoțită de cea a parametrilor paraclinici (scăderea VSH, a titrului de factori reumatoizi, a concentrațiilor de imunoglobuline serice etc.).

6.4.3. **Tiopronina. Sinonime :** Thiola — Acadione

Chimic : alfa-mercapto-propionil-glicina (fig. 6.2).

Produsul are unele similitudini de acțiune cu D-penicilamina (186 a) ; este eficace în tratamentul cistinuriei, al bolii Wilson și crioglobulinemiei. Alături de ameliorarea clinică în RP, se observă scăderea titrului de PR. Efectele secundare sînt relativ frecvente și de același tip cu cele survenite după D-penicilamină ; ca și în cazul acesteia, ele sînt dependente de doză. Dintre cele mai frecvente sînt notate ageuzia, proteinuria, leziunile cutaneo-mucoase (186 a). Într-o comunicare (282) sînt citate două cazuri de pemfigus și unul de bronșiolită obliterantă apărute după doze de 1,5 g/zi ; pentru primele a fost suficientă întreruperea administrării, în timp ce ultima a necesitat corticoterapie în doze mari.



Intr-un alt studiu recent (404) s-a administrat aceeaşi doză, în medie timp de 25,4 luni ; după 6 luni de tratament proporţia de ameliorări clinice atinge 70%, indiferent dacă bolnavii au răspuns sau nu anterior la D-penicilamină. Nu s-a observat decît la 4 bolnavi existenţa unei intoleranţe încrucişate la tiopronină şi D-penicilamină : 2 cazuri de proteinurie şi 2 cazuri de leziuni toxice cutanate. S-a observat că utilizarea medicamentului în doze mai mici decît cele recomandate obişnuit (500 mg/zi) au o eficacitate clinică mai mică, dar scad semnificativ şi efectele secundare (60). În reumatismul palindromic (19) se administrează doze de 250 mg/zi, care sînt crescute cu cîte 250 mg la fiecare 2 săptămîni, pînă la o doză totală de 1 g/zi ; durata tratamentului este în medie de 10 luni. Se obţin ameliorări clinice importante la majoritatea bolnavilor astfel trataţi.

6.4.4. Captopril.

Chimic : 1 (2S)-3, mercapto-2-metil-1-ocopril) prolina (fig. 6.2).

Medicamentul poate fi considerat un analog molecular al compuşilor precedenţi. Se bănuieşte că alături de proprietăţile hipotensoare cunoscute ar avea şi unele acţiuni imunosupresoare (72). Efectele secundare sînt similare cu cele ale celorlalte medicamente din acest grup (302) : prurit, disgeuzie, proteinurie etc. Necesită prudenţă în administrare din cauza riscului de agranulocitoză (13). Eficacitatea clinică nu a fost confirmată pe loturi mari de bolnavi şi în cursul unui tratament îndelungat. Au fost utilizate doze de 100—300 mg/zi.

6.5. ANTIMALARICELE DE SINTEZĂ

Antimalaricele au un istoric îndelungat în tratamentul bolilor ţesutului conjunctiv (23). În 1894 Payne descrie efectul favorabil al chininei în tratamentul lupusului cronic discoid ; Stech şi colab. observă în 1952 ameliorarea PR după administrarea de primachină. Pentru clorochină primele observaţii îi aparţin lui Hajdu şi colab. în 1953. Deşi eficacitatea lor este sigur confirmată, intensitatea acţiunii este mai mică decît în cazul sărurilor de aur şi al D-penicilaminei.

6.5.1. **Mecanism de acţiune.** Ca şi în cazul celorlalte medicamente cu acţiune complexă, din acest grup, elucidarea mecanismului de acţiune a antimalaricelor de sinteză (AMS) reflectă evoluţia concepţiilor ştiinţifice despre procesul inflamator în general şi despre PR în special. Au fost propuse astfel succesiv :

— inhibiţia enzimelor implicate în procesul inflamator ;
— inhibiţia sistemului hipofizo-suprarenal ;
— activitatea antiserotoninică.

În prezent se admit mai multe mecanisme posibile de acţiune, din care cele mai importante ar fi (13, 23, 8, 382, 220) : inhibiţia funcţiilor nucleelor neutrofile, interacţiunea AMS cu acizii nucleici, inhibiţia unor enzime hidrolitice, stabilizarea membranelor lizozomale, acţiuni specifice

asupra țesutului conjunctiv cutanat. Asupra polimorfonuclearelor neutrofile AMS acționează prin inhibarea capacității de chemotaxie și a celei de fagocitoză. Nu se știe dacă această acțiune se exercită asupra unor receptori de membrană, posibil prin scăderea numărului acestora, potrivit modelului admis și pentru alte substanțe cu acțiune antiinflamatoare, sau la nivel citoplasmatic (13). Unul din punctele de acțiune mai precis cunoscut este stabilizarea membranelor lizozomale. Se adaugă existența unei componente antiprostaglandinice, a acțiunii de inhibare a unora din enzimele hidrolitice de tipul proteazelor neutre și colagenaze, care ar explica acțiunea protectoare exercitată asupra cartilajului. Este posibil ca parțial, aceasta din urmă să se exercite prin intermediul acțiunii asupra grupărilor — SH din moleculele enzimatice (23).

Un al doilea mod de acțiune a AMS este interacțiunea dintre acestea și acizii nucleici. Este vorba despre inhibarea ADN- și ARN-polimerazei, ca și despre o fixare directă a clorochinei pe catenele de ADN. Acestea sînt responsabile de inhibarea sintezei proteice și, respectiv, de acțiunea antibacteriană și antimalarică a compușilor. Pe de altă parte, tot astfel ar avea loc blocarea reacției dintre anticorpii antiADN și ADN, și deci formarea de complexe imune, ceea ce poate fi important pentru acțiunea terapeutică în LES. Deși nu este împiedicată sinteza de anticorpi, în cazul administrării prelungite scade titrul de factori reumatoizi. De asemenea, s-a observat inhibiția unora din funcțiile limfocitare și mai ales a răspunsului proliferativ nespecific la fitohemaglutinină. S-a putut demonstra *in vitro* și *in vivo* că clorochina induce deprimarea activității limfocitelor citotoxice naturale la bolnavii cu PR (19 a). Acțiunile imunologice ale clorochinei pot fi sistematizate după cum urmează :

— inhibiția prelucrării și prezentării antigenului în sistemul monocit-macrofag ;

— inhibiția producerii de interleukină-1 cu acțiuni nu numai imunologice, dar probabil responsabilă și de producerea eroziunilor osoase ;

— inhibiția sintezei și exprimării de molecule HLA din clasa a II-a, ceea ce deprimă interacțiunea dintre celulele care au antigenul, și limfocitele T ;

— inhibiția răspunsului imun primar.

La piele, AMS acționează prin scăderea sensibilității acesteia la acțiunea razelor ultraviolete, ceea ce s-ar putea datora interacțiunii dintre medicament, acizii nucleici și melanină și să constituie baza utilizării AMS în lupusul discoid și LES.

Au mai fost descrise formarea de complexe cu proteoglicanii și inhibiția sintezei condroitinsulfatului.

6.5.2. **Farmacocinetică.** Proprietățile farmacocinetice sînt similare pentru cei doi compuși principali (23, 220), care sînt utilizați în reumatologie. După administrarea perorală, absorbția digestivă este bună. Concentrațiile plasmatice de echilibru sînt atinse după intervale variabile de timp, în funcție de doza administrată, intervale situate între 2 și 3 săptămîni. T 1/2 plasmatic este îndelungat, fiind de circa 6 zile. Se elimină predominant prin urină, în majoritate ca atare, și în proporție mai mică

sub formă de metaboliţi ; în cazul insuficienţei renale se recomandă scăderea dozelor administrate. Medicamentul se leagă de unele macromolecule, cum ar fi acizii nucleici, glicozaminoglicanii, melanina etc., ceea ce are două consecinţe importante. Concentraţiile tisulare atinse sînt mai mari decît cele sangvine (ordinul de mărire al primelor poate fi de circa 100—1 000 ori mai mare, în funcţie de durata de administrare). În al doilea rînd, eliminarea urinară poate continua timp de luni sau ani după oprirea administrării perorale.

6.5.3. **Efecte secundare.** Acestea pot fi împărţite în două categorii, în funcţie de importanţa lor : oculare şi neoculare. Din acest punct de vedere se poate spune că dacă se face abstracţie de primele, AMS sînt medicamentele cel mai bine tolerate din grupul celor cu acţiune lentă remisivă. Efectele secundare neoculare sînt relativ rare şi pot fi diverse. Cele mai frecvente din această categorie sînt cele de tip gastrointestinal (5%). Lipseşte un efect ulcerogen direct. Medicamentul poate provoca dureri abdominale de tip colicativ, tulburări de tranzit intestinal, flatulenţă, greţuri şi vărsături (acestea din urmă date probabil de un mecanism central). Simptomele menţionate scad în intensitate o dată cu scăderea dozei administrate. Manifestările cutanate cuprind prurit, rash de tip lichenoid, căderea sau albirea părului, hiperpigmentarea cutanată (atribuită legării AMS de melanină). Reacţiile hematologice sînt foarte rare şi pot include citopenii de diferite tipuri, în general reversibile, sau hemoliză mai ales la bolnavii cu deficit congenital de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Efectele neuro-musculare sînt şi ele rareori observate. Au fost descrise astenie musculară, paralizii de muşchi oculari (care explică tulburările de acomodare apărute la începutul administrării AMS). În sfîrşit, acţiunile iritative produse în sistemul nervos central se pot manifesta prin vertij sau tinitus. În cazul supradozajului se observă aritmii cardiace, colaps cardiovascular.

Problema cea mai importantă în cazul toxicităţii AMS o constituie efectele secundare oculare. Acestea pot fi majore sau minore. Ultimele includ depozitele corneene de medicament şi tulburările de acomodare ; ambele sînt reversibile la întreruperea sau diminuarea dozei administrate. Aspectele majore includ leziuni retiniene degenerative, care sînt mai frecvente după clorochină şi care sînt proporţionale ca frecvenţă cu doza şi durata administrării. Se afirmă că acestea nu apar în condiţiile utilizării unor doze mai mici de 6 mg/kilocorp/zi. Deoarece după apariţia lor leziunile sînt ireversibile şi conduc inevitabil la pierderea vederii, este importantă depistarea lor în stadii cît mai incipiente. Pentru aceasta se recomandă examen oftalmologic complex (acuitate vizuală, fundul de ochi, examenul cîmpului vizual etc.) la începutul tratamentului şi la fiecare 6 luni după aceea. Alte măsuri propuse :

— evitarea administrării AMS la vîrstnici (coexistenţa maculopatiei degenerative) ;

— utilizarea dozelor minime posibile (clorochina sub 400 mg/ui, hidroxiclorochina 200 mg/zi) şi intercalarea unor pauze de două luni pe an în cursul administrării.

Măsurile de profilaxie prin controale oftalmologice periodice rămîn totuşi cele mai importante, deoarece relaţia dintre apariţia retinopatiei degenerative şi doza administrată nu este perfect lineară (377, 71 a);

— s-au observat şi cazuri de scădere a acuităţii vizuale după dozele uzuale de 200 mg/zi (284). Este adevărat însă că formele cele mai grave şi mai frecvente de retinopatie apar după doze mai mari.

6.5.4. **Preparate, mod de administrare, precauţii.** Există două preparate care sînt utilizate pe scară largă în reumatologie :

— *Clorochina* — *Sinonime :* Arlen, Arechin, Artrochin, Avlocor, Benaquin, Chemochin, Chingamin, Delagil, Dichinalex, Fitoquin, Klorokin, Resochin, Nivaquine, Siragan.

Chimic : 7-clor-4 (4,4'-dietil-amino-1-metil-butil-amino-) chinolină (fig. 6.4).

— *Hidroxiclorochina : Sinonime :* Ercoquin, Oxyklorin, Plaquenil, Quensyl.

Chimic : derivatul hidroxilat al precedentului (fig. 6.4).



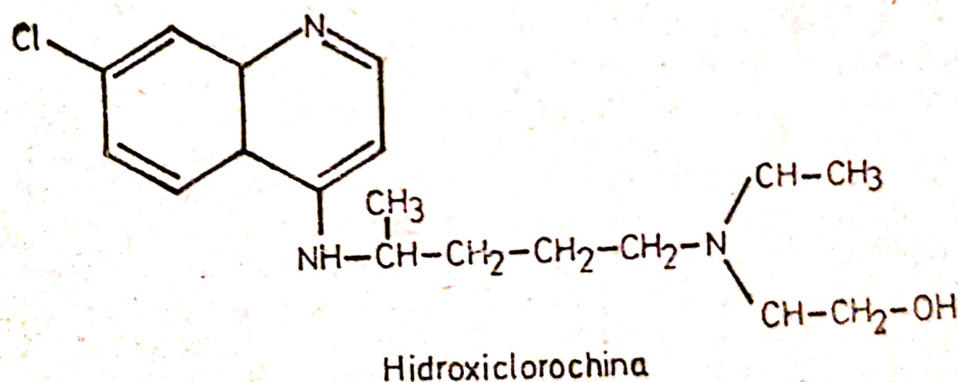


Fig. 6.4. — Antimalaricele de sinteză.

Primul preparat este disponibil sub formă de comprimate de 200 şi 250 mg, iar al doilea în comprimate de 200 mg.

Dozele obişnuit recomandate sînt de 200 sau 250 mg clorochină sulfat/zi şi respectiv 400—600 mg/zi hidroxiclorochină sulfat. Se recomandă să se înceapă tratamentul cu doza minimă care, să fie crescută în absenţa apariţiei rezultatelor clinice dorite, numai după minimum trei luni.

Rareori ameliorarea clinică survine înainte de 4—6 săptămîni de tratament. Medicamentul trebuie administrat minimum 6 luni înainte de a putea conchide pe deplin asupra ineficienței sale și abandonării tratamentului. La copii au fost recomandate doze de 3 mg/kilocorp/zi pentru hidroxiclorochină. Studii recente susțin eficacitatea clinică a schemelor de tratament cu doze mici (270) (hidroxiclorochină 200 mg/zi, clorochină 250 mg/zi).

Se recomandă ca produsele din grupul AMS să nu fie administrate în cursul sarcinii (acțiune teratogenă), la bolnavii cu psoriazis (agravarea leziunilor cutanate), la vîrstnici (coexistența maculopatiei degenerative senile). De asemenea nu se asociază în cursul administrării cu fenilbutazona, sărurile de aur (disociere în discuție), D-penicilamina sau imunosupresoarele (498). Deși efectele secundare asupra măduvei hematopoietice sînt rare, se recomandă examene hematologice de rutină la 6 luni. Cel puțin la același interval este obligatoriu examenul oftalmologic complex. Se consideră utilă oprirea periodică a administrării preparatului (2 luni pe an, sau 10 zile pe lună) (78).

6.5.5. **Utilizări clinice.** Indicația principală pentru administrarea AMS este PR, forme cu activitate medie și cu leziuni osoase minime. Avantajele utilizării lor sînt : efectele secundare mai puțin frecvente, necesități mai mici de control clinic și de laborator (comparativ cu cazul administrării sărurilor de aur și D-penicilaminei), cost scăzut. Rezultatele administrării de AMS privesc ameliorarea lentă a simptomelor articulare și a unora din cele extraarticulare, scăderea VSH și a titrului factorului reumatic. Nu există dovezi sigure privind acțiunea de încetinire a evoluției leziunilor radiologice.

Ocazional AMS au fost utilizate în tratamentul artritei cronice juvenile.

Medicamentele sînt contraindicate în reumatismul psoriazic, unde pot accentua leziunile cutanate.

În LES ele sînt eficace în tratamentul unora din simptome : leziunile cutanate, artralgii, febră. Nu sînt eficace în tratamentul formelor sau manifestărilor acute de boală, deși în aceste situații ar permite scăderea mai rapidă a dozelor de prednison administrate (378).

6.6. ALTE TIPURI DE MEDICAMENTE

6.6.1. **Salazosulfapiridina. Sinonime :** Azopirina, Azosulfidina, Colopyrin, Salazopyrin, Sulfasalazin

Chimic : acid-6-p-(2-piridil-sulfamoil)-fenid-azosalicilic (fig. 6.5).

Medicamentul a fost introdus în terapie în anii 1930 (462) de Nana Swartz pentru tratamentul PR, în ideea că aceasta fiind o boală bacteriană, aplicarea unui compus care să conțină un derivat de acid salicilic și o sulfamidă ar avea o afinitate mai mare pentru țesutul conjunctiv.

A fost testat aproximativ 10 ani în tratamentul PR, și a dat rezultate bune, dar acestea nu au dobîndit o recunoaștere internațională. Apoi medicamentul a fost încercat la bolnavii cu colită (cu ameliorări) și artrită. In anii '50 începe afirmarea medicamentului în tratamentul rectocolitei ulceroase. Reintroducerea sulfasalazinei în tratamentul PR este rezul-

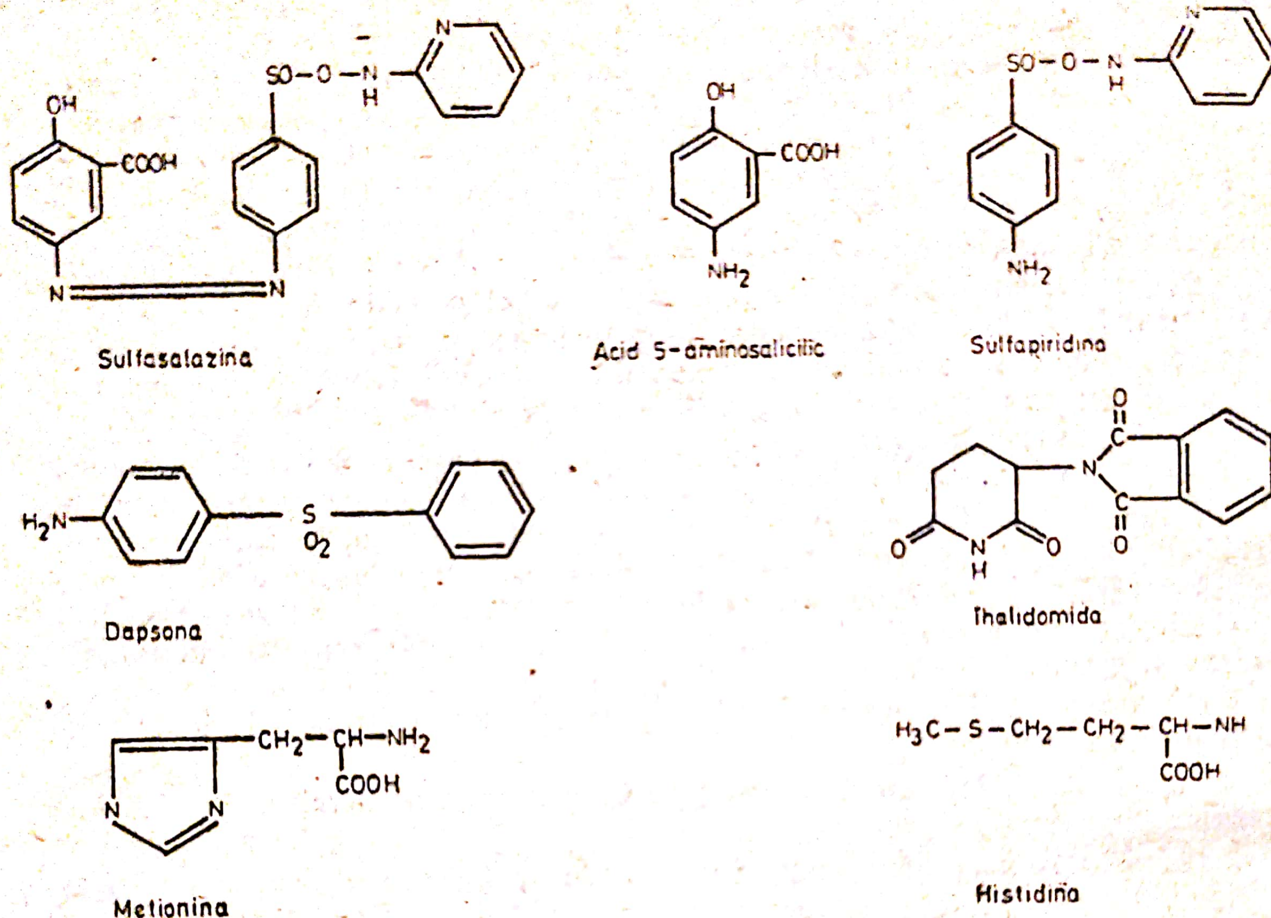


Fig. 6.5. — **Alte tipuri de medicamente utilizate în tratamentul PR.**

tatul lucrărilor lui McConkey din 1970 (298), care s-a bazat pe trei considerente : posibila acțiune imunomodulatoare exercitată în tratamentul rectocolitei ulceroase, existența în moleculă a sulfapiridinei, care este înrudită chimic cu dapsona (care s-a demonstrat eficace în tratamentul RP), eficacitatea sulfapiridinei în tratamentul dermatitei herpetiforme.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune, acesta trebuie judecat atît pentru compusul de bază, cît și pentru cei doi metaboliți majori ai substanței : sulfapiridina și acidul 5-aminosalicilic. Există mai multe nivele biologice la care se exercită acțiunea (186 a, 13, 215). În cadrul metabolismului eicosanoizilor, sulfasalazina și acidul 5-aminosalicilic acționează ca inhibitori slabi ai sintezei prostaglandinelor ; aceasta este probabil antagonizată de acțiunea intensă de inhibare a degradării prostaglandinelor, exercitată de sulfasalazină. Pe de altă parte, ambele substanțe acționează ca inhibitori slabi ai lipooxigenazei, ceea ce ar putea să fie cauza efectului slab antiinflamator. Atît în colita ulceroasă, cît și în

PR, sulfasalazina are acţiuni imunomodulatoare de intensitate moderată, care se exprimă prin scăderea numărului de limfocite B şi scăderea activării limfocitelor, probabil datorită interferenţei cu secreţia de limfokine ; această acţiune este exercitată numai de compusul de bază.

Alte aspecte ale acţiunii imunosupresoare sînt o relativă deficienţă de imunoglobuline A la om, iar la animal, facilitarea invaziei intestinale de către celulele de ascită malignă, posibil prin scăderea producţiei de anticorpi ; substratul lor biochimic este necunoscut.

O altă proprietate farmacologică a sulfasalazinei este interacţiunea cu metabolismul acidului folic. Sulfasalazina însăşi inhibă transportul intestinal de folaţi şi trei din enzimele implicate în metabolismul acidului folic. Această proprietate este responsabilă de apariţia carenţei de acid folic, ca efect secundar în cursul tratamentului cu salazopirină, exprimată printr-o anemie megaloblastică. Acţiunea antifolică se exercită şi asupra limfocitului şi ar putea fi, în acest caz, cauza inhibiţiei reversibile a activităţii limfocitotoxice.

S-a mai demonstrat că sulfasalazina şi acidul 5-aminosalicilic inhibă chemotactismul neutrofilelor şi monocitelor (3) şi producţia de anion superoxid, posibil prin acţiune asupra receptorilor de membrană. Acţiunea este similară celei exercitată asupra acestor receptori de indometacin (65).

În sfîrşit, rămîne să fie stabilită semnificaţia altor acţiuni pentru eficacitatea clinică a medicamentului în PR ; este vorba despre legarea sa preferenţială de ţesutul conjunctiv şi de activitatea asupra florei colonice şi mai ales asupra anaerobilor.

Potrivit opiniei unora din autori (425), spre deosebire de rectocolita ulceroasă, unde acţiunea principală pare să fie exercitată de acidul 5-aminosalicilic, în PR studiile dublu orb ar fi demonstrat că activitatea terapeutică depinde mai ales de sulfapiridină. Concentraţiile realizate de substanţa activă în intestinul gros sînt suficient de mari pentru a inhiba activitatea limfocitelor locale (397). Astfel s-ar explica efectele benefice ale substanţei în artritele reactive însoţite de enterocolopatii, sau în PR, dacă aceasta din urmă este considerată ca fiind un proces autoimun declanşat prin stimuli bacterieni plecaţi de la acest nivel.

Sigur este faptul că sulfasalazina nu acţionează în PR ca medicament antiinflamator, cel puţin în sensul clasic farmacologic al acţiunilor exercitate de substanţele AINS.

După administrarea perorală, medicamentul este absorbit din intestinul subţire ca atare, nemetabolizat. Apoi este eliminat prin bilă şi ajunge în intestinul gros, unde este scindat de bacteriile locale, în cele două molecule componente (fig. 6.5), acidul 5-aminosalicilic şi sulfapiridina, prin ruperea legăturii azo. Metabolizarea poate fi redusă prin inhibiţia florei colonice, de exemplu, după tratamentul cu ampicilină. Sulfapiridina este absorbită din colon şi metabolizată hepatic prin acetilare sau hidroxilare, urmată de conjugare şi de eliminare urinară. Acidul 5-aminosalicilic este foarte puţin absorbit, este acetilat local şi eliminat prin materiile fecale.

Spectrul reacţiilor secundare observat după administrarea de sulfasalazină în tratamentul PR este similar celui din bolile inflamatorii ale

colonului, dar frecvenţa lor este mai mare. Într-unul din studiile care au urmărit această problemă (144), frecvenţa efectelor secundare a fost de circa 58%, faţă de numai 21% în bolile colonice. Fenomenul este întîlnit şi în cazul altor medicamente utilizate în practica reumatologică (vezi efecte secundare după AINS) ; D-penicilamina determină mai multe reacţii secundare în PR decît atunci cînd este administrată pentru tratamentul bolii Wilson). În cazul PR fenomenul ar putea fi explicat de tendinţa de a se administra mai multe medicamente concomitent, ca şi existenţa unei predispoziţii la apariţia acestora, care ţine de însăşi natura procesului inflamator propriu bolii. Totuşi, aşa după cum se remarcă în studiul menţionat, deşi foarte frecvente, aceste efecte secundare sînt numai rareori (5%) periculoase. Toate reacţiile secundare întîlnite sînt reversibile, fie prin întreruperea administrării, fie prin scăderea dozei şi au tendinţa să fie mai frecvente în PR seropozitive, decît în cele seronegative, iar la bolnavii cu vîrsta peste 50 de ani mai frecvente decît la cei mai tineri. Tipurile de reacţii secundare sînt foarte variate şi pot afecta aproape oricare din organele şi sistemele corpului uman (8, 144). Cel mai frecvent întîlnite sînt cele gastrointestinale şi ale sistemului nervos central. Efectele secundare gastrointestinale pot fi manifestate prin anorexie, greţuri, vărsături, senzaţie de gust neplăcut, dureri abdominale, flatulenţă, pirozis etc. Din partea sistemului nervos central au fost semnalate cefalee, ameţeli, stări de depresiune, tulburări de somn, stări confuzionale, iritabilitate etc. Efectele secundare mucocutanate sînt de tip eritematos, urticarian, pruriginos, descuamativ, ulceraţii bucale etc. Potenţial periculoase pot fi efectele secundare hematologice şi cele imunologice : citopenii sangvine (mai ales neutropenii sau trombocitopenii), deficienţe selective de imunoglobulină A sau hipoglobulinemie globală. Anemia de tip megaloblastic este rar întîlnită (0,1%). Au mai fost observate fenomene de hepatotoxicitate (creşterea fosfatazei alcaline serice), fenomene secundare din partea aparatului cardiovascular (palpitaţii, tahicardie) şi subfertilitate (oligospermie) la bărbaţi, reversibilă după întreruperea tratamentului.

Comparativ cu efectele secundare grave observate după sărurile de aur şi D-penicilamină, sulfasalizina este considerată un medicament mai puţin toxic.

Produsul este prezentat în tablete de 500 mg. În prezent sînt disponibile tablete speciale enterosolubile, cu aceeaşi concentraţie.

Schema de tratament obişnuit recomandată începe cu o tabletă/zi administrată de obicei seara, timp de o săptămînă, apoi 2/zi (dimineaţa + seara), o săptămînă, 3/zi (1 dimineaţa + 2 seara) o săptămînă, 4/zi (2 dimineaţa + 2 seara) etc., pînă la o doză totală de maximum 3 g/zi. Acţiunea se instalează mai rapid decît la celelalte medicamente din acest grup, şi anume în 4—6 săptămîni.

S-a sugerat (144 a, 46) asocierea sulfasalazinei la bolnavii care nu răspund suficient de bine la sărurile de aur sau D-penicilamină. În alte studii se recomandă administrarea concomitentă a corticosteroizilor în

primele săptămîni de administrare a sulfasalazinei, pentru a grăbi instalarea efectului terapeutic.

Tratamentul cu sulfasalazină trebuie administrat cu prudență în cazul prezenței bolilor hepatice sau renale grave, în porfirie și la bolnavii cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Medicamentul este contraindicat la cei cu hipersensibilitate la sulfonamide sau salicilați, precum și la copii.

Se consideră că în PR eficacitatea salazopirinei este sensibil egală cu cea exercitată de sărurile de aur și de D-penicilamină, dar cu efecte secundare mai puțin grave ; în plus, ameliorarea clinică survine mai rapid, de obicei între zilele 45 și 60 de tratament. Produsul pare activ nu numai în formele de boală aflate la începutul evoluției lor, dar și în unele din cele rezistente sau care au manifestat reacții de intoleranță la celelalte tratamente de fond (46, 171, 347, 388). Fenotipul acetilator nu influențează nici eficacitatea și nici frecvența apariției reacțiilor secundare. Prezența antigenului HLA-B_{27} ar constitui un factor de prognostic bun în ceea ce privește rezultatele terapeutice (98). Autorii menționați pun unele semne de întrebare în ceea ce privește menținerea rezultatelor terapeutice la doi ani de la începutul tratamentului.

Rezultate bune similare încurajatoare au fost obținute în artrita cronică juvenilă (235).

Spectrul indicațiilor terapeutice ale sulfasalazinei este însă în extindere. Au fost comunicate ameliorări ale parametrilor clinici și de laborator la bolnavii cu spondilită ankilozantă (335) și la cei cu artrite reactive enterogene (555, 344).

6.6.2. **Dapsona. Sinonime :** Avlosulfon, Diaphenylsulfone, Diazone.

Chimic : 4,4′-diamino-difenil-sulfona (fig. 6.5).

Este un medicament utilizat în tratamentul eritemului nodos din lepră. Motivele care au stat la baza utilizării acestuia în PR (186 a) sînt similitudinea artritelor reactive din lepră cu cele din PR, eficacitatea medicamentului în dermatita herpetiformă, în patogenia căreia sînt implicate complexele imune, demonstrarea capacității de a inhiba eliberarea enzimelor lizozomale.

Același McConkey (care reintroduce salazopirina în tratamentul PR) comunică în 1976 primele rezultate favorabile după administrarea dapsonei în PR. Eficacitatea este mai mică decît cea a sărurilor de aur, dar acțiunea sa instalează mai rapid (15—30 zile). Inconvenientul major al acestei substanțe îl constituie reacțiile secundare. Una din acestea este anemia de tip hemolitic ; aspectele ei sînt controversate (8). În primele 6 săptămîni de tratament ar exista tendința scăderii hemoglobinei în medie cu 1 g ; ulterior, concomitent cu scăderea evolutivității bolii, se notează creșterea concentrației hemoglobinei. Riscul de anemie este cu atît mai mare, cu cît valorile inițiale ale hemoglobinei sînt mai mici și în prezența deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază. Uneori bolnavii tratați cu acest medicament au o culoare caracteristică din cauza acțiunii methemoglobinizante, care nu pune însă alte probleme. Un al doilea risc important este agranulocitoza, care este însă mai mică decît în cazul

sărurilor de aur. La animal au fost descrise acţiuni oncogene (382). Unii autori au observat că atît ameliorarea clinică, cît şi efectele secundare sînt mai frecvente la subiecţii cu acetilare lentă (394) (medicamentul este metabolizat prin acetilare). Alte efecte secundare mai puţin frecvente sînt cele digestive (greţuri vărsături), neurosenzoriale (cefalee, insomnie, tulburări vizuale etc.).

În prezent, locul medicamentului în tratamentul PR este controversat (429); au fost publicate 7 studii, din care 4 controlate faţă de placebo, dar nici unul nu a adus dovezi convingătoare despre avantajele sale. S-a remarcat eficacitatea medicamentului în pustuloza subcornoasă sau boala Sneddon-Wilkinson, în care este prezentă o anomalie a imunoglobulinelor A. Au fost observate cîteva cazuri de asociere ale acesteia cu PR, în care tratamentul cu dapsonă a adus beneficii ambelor afecţiuni.

S-a mai propus utilizarea medicamentului în policondrita recidivantă (186 a) şi în pseudopoliartrita rizomelică asociată sau nu cu arterita temporală (120). În ultima situaţie se obţine controlul clinic al bolii, normalizarea VSH, scăderea dozelor de corticosteroizi necesare şi sevrajul acestora.

6.6.3. Thalidomida.

Chimic: alfa-(N-ftalimido-glutarimida) (fig. 6.5).

Medicamentul a fost încercat pe grupuri mici de bolnavi, cu rezultate bune în PR; uneori aceste rezultate persistă şi după întreruperea administrării sale (13). Este utilizat cu rezultate bune şi în tratamentul eritemului nodos din lepră şi în lupusul discoid cronic, iar unii autori au obţinut rezultate bune în boala Behcet (186 a). În artritele leproase dozele utilizate sînt de 100—300 mg/zi. În afara efectului teratogenic cunoscut, principalul efect secundar este somnolenţa diurnă, care îl face greu de administrat la bolnavii din ambulator. Alte efecte secundare sînt tulburările de tranzit intestinal, sindromul astenic, xerostomia, cefalee, vertij etc.

6.6.4. Aminoacizii. Histidina

Chimic: acidul alfa-amino-beta-imidazol-propionic (fig. 6.5).

Metionina

Chimic: acidul alfa-amino-gama-metil-tio-butiric (fig. 6.5).

Metionina are capacitatea de a stimula *in vitro* efectul mitogen al lectinelor (104) asupra limfocitelor şi de a inhiba evoluţia poliartritei indusă prin adjuvant la şobolan. Într-un studiu dublu-orb randomizat faţă de placebo, se administrează 10 g/zi timp de 2 luni şi se obţine ameliorarea parametrilor clinici de activitatea ai PR; sindromul biologic al bolii nu este influenţat. Efectele secundare observate sînt numai de ordin digestiv.

Histidina a fost încercată în tratament pe baza constatării existenţei unor concentraţii serice scăzute ale acestui aminoacid la bolnavii cu PR. Rezultatele clinice obţinute necesită confirmări ulterioare. De notat asemănarea de structură dintre acest aminoacid şi unele medica-

mente cu eficacitate demonstrată în PR (de exemplu levamisolul) (78). Dozele recomandate sînt variate ; 0,4, 0,6, 1 g/zi, administrate în trei prize (147). Rezultatele bune sînt observate la aproximativ 83,3% din bolnavii astfel tratați timp de 8 luni.

6.6.5. **Alte medicamente.** Numeroase alte medicamente din grupe variate au mai fost propuse și încercate în tratamentul PR.

Propranololul (186 a) se pare că are un efect slab imunosupresor, exercitat asupra membranei limfocitelor T.

Haloperidolul (186 a) în doze de 1,5 mg/zi ar putea acționa prin creșterea concentrației serice de radicali sulfhidrilici. În cursul administrării se observă ameliorarea clinică, scăderea VSH și ameliorarea hiperfixării de tehnețiu pe articulațiile bolnave.

Intr-un studiu preliminar (403) se descrie o acțiune imunostimulantă pentru *carbonatul de litiu*, administrat în doze de 750 mg/zi timp de 6 săptămîni, și se propune utilizarea acestuia în PR.

Despre alte medicamente din această categorie, care nu au depășit în general stadiul experimental (acidul epsilonaminocaproic, biguanidele, acidul chenodezoxicolic, clotrimazolul, pentozanpolisulfatul etc.), se găsesc amănunte în monografia profesorului Ciobanu (78).

6.7. ASOCIERI ALE MEDICAMENTELOR CU ACȚIUNE REMISIVĂ

Ca principiu general, majoritatea autorilor sînt de acord să contraindice administrarea asociată a principalelor tipuri de medicamente cu acțiune lentă ; antimalaricele de sinteză, săruri de aur, D-penicilamina, imunosupresoare. Matheis (292) recomandă o singură asociere valabilă și anume clorochina cu azatioprina, în tratamentul LES. Alte pledoarii interesante pentru principiul neasocierii medicamentelor cu acțiune lentă sînt făcute de Schattenkircher (387) :

— asocierea săruri de aur cu D-penicilamina nu este rațională. D-penicilamina contribuie la eliminarea mai rapidă a aurului, datorită acțiunii sale de chelare. Dacă efectele clinice depind de prezența grupelor tiol din moleculă, și nu de cea a aurului, atunci cu atît mai mult asocierea nu este utilă. Cele două medicamente își pot accentua reciproc unele din efectele secundare grave ;

— asocierea D-penicilamină cu clorochina a fost recomandată de unii autori ; alții au semnalat, fără să existe explicații satisfăcătoare, scăderea eficacității și toxicității D-penicilaminei în această situație ;

— asocierea săruri de aur cu clorochina a fost recomandată de unii autori fie în perioada de început a crisoterapiei pînă la instalarea efectelor acesteia, fie în perioada de tranzit între aceasta și clorochină. Recent (207) se aduc noi argumente în favoarea acestei asocieri, la bolnavii care nu au răspuns inițial la unul sau altul din aceste medicamente administrate izolat. Ameliorarea clinică prin tratamentul combinat se observă la 47% din bolnavii tratați, fără manifestări suplimentare de toxicitate ; uneori remisiunea clinică se prelungește și după încetarea administrării.

7. MEDICAŢIA IMUNOSUPRESOARE ŞI IMUNOMODULATOARE ; PRIMUM NIL NOCERE

Majoritatea autorilor acceptă de mai mult timp ideea că medicamentele cu acţiune lentă sau remisivă utilizate în tratamentul PR, denumite şi medicamente din linia a doua (SAARDs, sau DMARDs) acţionează într-un fel sau altul asupra răspunsului imunologic (Kahn, 13).

Totuşi, medicamentele cu acţiune imunosupresoare (imunodeprimantă) sau imunomodulantă constituie un grup care se delimitează distinct faţă de cele cuprinse în grupul sărurilor de aur şi D-penicilaminei, prin modalitatea de acţiune, eficacitate clinică, dar şi prin multitudinea şi gravitatea efectelor secundare. Medicamentele imunosupresoare sînt definite (382) prin faptul că duc la atenuarea sau dispariţia reacţiilor imune considerate responsabile pentru apariţia unei anumite simptomatologii clinice. Se consideră, pe bună dreptate că, în momentul de faţă, tratamentul imunosupresor la om este nespecific. El dispune de modalităţi diverse de acţiune ; medicamentele imunosupresoare propriu-zise, serul antilimfocitar, tehnicile fizice care includ drenajul canalului toracic sau metodele de tip limfo- sau plasmafereză.

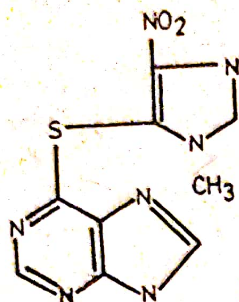
Medicamentele imunosupresoare sînt agenţi terapeutici de tip citotoxic, a căror acţiune se exercită nu numai asupra celulelor implicate în răspunsul imun, ci şi asupra tuturor celulelor tinere sau cu o capacitate mare de proliferare din organism, ceea ce explică şi modalitatea de producere a efectelor secundare. Substanţele pot fi de tip alkilant (ciclofosfamida, clorambucil), antimetaboliţi (azatioprina, 6-mercaptopurina) sau de tipul corticosteroizilor. Medicamentele imunomodulatoare cuprind grupe variate de substanţe, printre care levamisolul şi unele produse înrudite, hormonii timici, factorul de transfer, endotoxinele bacteriene etc.

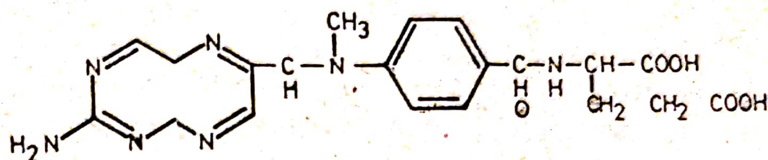
Se pare că tratamentul imunomodulator cel mai eficace în prezent rămîne sarcina (13) ; proporţia de remisiuni poate depăşi 73%, cifră neîntîlnită la alţi agenţi. Mecanismul inducerii remisiunii nu este bine cunoscut ; posibile aplicaţii practice sînt legate de utilizarea clinică recentă a globulinelor placentare.

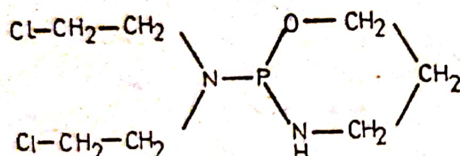
7.1. MEDICAMENTE IMUNOSUPRESOARE

7.1.1. Azatioprina. Sinonime : Azathioprin, Imuran, Imurek, Imurel. Chimic : 6-(metil-4-nitro-5-imidazolil)-mercaptopurina (fig. 7.1).

Medicamentul acţionează ca antimetabolit, datorită interferenţei cu biosinteza bazelor purinice (220, 79). Se presupune că eficacitatea în PR







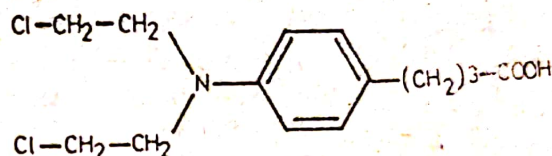


Fig. 7.1. — Medicamente cu acţiune imunodeprimantă.

se datorește efectului imunosupresor. Este primul agent de ales între imunosupresoare pentru tratamentul PR, datorită toxicităţii mai mici şi maniabilităţii mai mari.

După administrarea perorală, absorbţia digestivă este bună, iar T 1/2 plasmatic este de aproximativ 3 ore. Metabolizarea se face predominant hepatic şi constă în transformarea în 6-mercaptopurină şi acid tiouric, datorită acţiunii xantinooxidazei. Eliminarea se face prin urină, sub forma acestor metaboliţi.

Efectele secundare observate după administrarea azatioprinei sînt relativ numeroase. Pe primul loc ca importanţă se citează cele hematologice. Medicamentul determină deprimarea măduvei hematopoietice, iar ca rezultat al acesteia pot să apară leucopenie, trombocitopenie, şi mai rar, anemie. În majoritatea cazurilor acestea sînt dependente de doză şi pot fi corectate prin scăderea acesteia sau întreruperea administrării. Deşi efectele hematologice sînt mai frecvente la începutul tratamentului, nu este exclusă nici apariţia lor ulterioară, ceea ce subliniază necesitatea unei supravegheri hematologice continue. Rareori s-a observat apariţia unei macrocitoze sau a unei anemii megaloblastice.

Relativ frecvente sînt efectele secundare gastrointestinale (10—15%). Au fost observate greţuri, vărsături, diaree, anorexie. Uneori acestea sînt dependente de doză şi pot fi corectate prin scăderea acesteia, sau întreruperea administrării pentru perioade scurte de timp. De asemenea, pentru diminuarea lor se recomandă administrarea postprandială a pre-

paratului. Celelalte efecte secundare care interesează tractul digestiv au fost întîlnite mai frecvent la bolnavii cu transplante sau la cei tratați pentru boli inflamatorii ale intestinului ; pancreatită, ulcerații gastrointestinale, hemoragii digestive etc. Cel puțin unele din ele au fost atribuite și corticoterapiei concomitente.

Ca și în cazul celorlalte medicamente imunosupresive, după administrarea azatioprinei există un risc crescut pentru apariția infecțiilor. Ele sînt însă mai frecvente la bolnavii cu transplante, dar nu sînt excluse nici la ceilalți bolnavi. Au fost observate forme severe de herpes Zoster, pneumopatii sau alte infecții cu microorganisme oportuniste, inclusiv micoze.

Efectul carcinogenetic este mult dezbătut în literatură și pare diferențiat în funcție de afecțiunea pentru care se administrează tratamentul. La cei cu transplante s-a observat creșterea frecvenței de apariție a tumorilor epiteliale și limforeticulare ; riscul de apariție a tumorilor cutanate pare deosebit de mare. Trebuie recomandată evitarea expunerilor prelungite la soare. Episodic, a fost descrisă totuși apariția de tumori și în cazul celorlalte tipuri de afecțiuni, tratate cu azatioprină ; ele ar fi mai ales atributul tratamentelor efectuate cu doze mari și timp îndelungat. De aceea se recomandă evitarea administrării medicamentului la tineri.

Existența acțiunii teratogene a fost demonstrată la animal, dar pentru om nu există dovezi sigure. Medicamentul traversează bariera placentară și poate să inducă tulburări pasagere ale funcțiilor imune la produsul de concepție. Nu se cunosc efectele pe termen lung ale acestora.

Azatioprina nu are acțiuni inhibitoare evidente asupra fertilității. La om induce apariția de anomalii cromozomiale, dar acestea sînt reversibile după întreruperea administrării. Semnificația lor este necunoscută.

Alte fenomene secundare observate ocazional sînt rashul cutanat, febra medicamentoasă, alopecia, hepatitele colestatice, mio-artralgiile, insuficiența renală acută, pneumopatiile acute, reacțiile meningitice etc.

Se recomandă să se evite administrarea sa concomitentă cu alopurinolul, care datorită inhibiției xantinoxidazei îi poate încetini metabolizarea și crește astfel riscul de toxicitate ; în cazul asocierii, dozele de azatioprină trebuie reduse cu aproximativ 25%. De asemenea, nu se recomandă asocierea cu D-penicilamina sau cu alte medicamente cu acțiune deprimantă asupra măduvei hematopoietice, din cauza posibilității de potențare a acestora. Are acțiune antagonistă față de efectele medicamentelor relaxante musculare de tip d-tubocurarină și pancuronium, dar potențează pe cele ale succinilcolinei.

Medicamentul este prezentat sub formă de comprimate de 25 și 50 mg și fiole ce conțin 50 mg ; ultimele sînt utilizate numai la bolnavii cu transplante. În reumatologie, dozele medii recomandate sînt de 100—150 mg/zi, fracționat în 2—3 prize (sau 2—2,5 mg/kilocorp/zi). Studii mai recente au arătat că sînt eficiente și doze mai mici ; se poate începe tratamentul cu 100 mg/zi, doză care este administrată mai multe luni și crescută ulterior, în cazul absenței rezultatelor clinice scontate.

În poliartrita reumatoidă azatioprina este urmată de efecte clinice similare celor induse de sărurile de aur și D-penicilamină (220). Alături

de ameliorarea parametrilor clinici (scăderea durerii, a tumefacţiilor articulare etc.) are loc şi ameliorarea celor paraclinici (VSH, titrul factorilor reumatoizi, încetinirea progresiei leziunilor radiologice), ca şi scăderea necesarului de medicamente, mai ales cel al corticosteroizilor. Medicamentul este eficace la aproximativ 60—70% din bolnavii cu PR; este utilizat de obicei la acei bolnavi care nu au răspuns satisfăcător la sărurile de aur şi D-penicilamină. Alte indicaţii sînt formele severe de reumatism psoriazic, de bolnavii cu LED care necesită doze mari de corticosteroizi, sindromul Wegner sau polimiozita, care nu răspunde satisfăcător la corticosteroizi. În nefropatia lupică (226), rezultatele tratamentului cu azatioprină sînt similare celor obţinute după administrarea de ciclofosfamidă şi clorambucil şi privesc parametrii imunologici, aspectele histologice şi cele clinice.

7.1.2. **Metotrexat.** Sinonime: Amethopterin, Ledertrexat, Methorrexat.

Chimic: acid-4-amino-N-10-metil-pteroilglutamic (fig. 7.1).

Substanţa acţionează ca antimetabolit (220) prin inhibarea conversiei acidului dehidrofolic la acid tetrahidrofolic, prin legarea sa de enzima care dirijează această reacţie: dihidrofolatreductaza. Este inhibată sinteza ADN din celule. Acţiunea sa este selectivă (359), deoarece se exercită asupra celulelor cu capacitate înaltă de proliferare; efectele imunosupresoare se datoresc blocării limfocitelor B şi respectiv a sintezei de anticorpi. Acţiunea devine evidentă pentru doze mai mari de 0,1 mg/kilocorp.

Medicamentul are o biodisponibilitate bună, situată între 80 şi 100% (88). Absorbţia digestivă este bună pentru dozele mici (sub 30 mg^2), dar scade în cazul celor mai mari (peste 80 mg/m^2). Proporţii variabile, pînă la 30% dintr-o doză dată pe cale orală sînt metabolizate de microflora intestinală (220). În cazul dozelor mici, actualmente recomandate în tratamentul PR (467), concentraţiile sangvine maxime sînt atinse după 1—3 ore; medicamentul dispare din circulaţie după 24 de ore. În sînge circulă legat de proteinele sangvine, în proporţie de 50%. Se acumulează în eritrocite, unde concentraţiile sale cresc progresiv pînă la atingerea unei concentraţii maxime de echilibru. T 1/2 plasmatic este relativ mare şi are importante variaţii interindividuale între 6 şi 69 ore, în medie 27 de ore. Medicamentul este eliminat prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară activă; clearance-ul său renal este corelat cu cel al creatininei endogene, care poate constitui un ghid de dozaj.

Interacţiunile medicamentoase pot fi relativ numeroase, mai ales la nivelul eliminării renale. Eliminarea metotrexatului este scăzută de salicilaţi şi prin aceasta creşte riscul de apariţie al fenomenelor de toxicitate. Şi alte medicamente de tip AINS au această proprietate; printre ele trebuie amintite fenilbutazona, ketoprofenul, naproxenul, indometacinul şi azapropazona. De asemenea, efecte similare sînt exercitate de medicamente din alte clase, printre care probenecidul, penicilina şi probabil sulfamidele.

Efectele secundare (360) sînt mai puţin frecvente şi intense decît după celelalte medicamente citostatice şi chiar decît în cazul sărurilor

de aur și D-penicilaminei, mai ales în situația utilizării dozelor mici recomandate în prezent. Rareori aceste efecte secundare sînt atît de intense încît să necesite întreruperea administrării. Deoarece toxicitatea este direct proporțională cu durata expunerii la medicament, administrarea în priză unică săptămînală este cea mai utilă și avantajoasă clinic.

Cele mai frecvente efecte secundare sînt cele gastrointestinale: grețuri, vărsături, diaree, anorexie, stomatită. În cazul dozelor mai mici de 30 mg/săptămînă și administrate pe termen scurt, frecvența lor se situează între 10 și 30%, dar impun oprirea tratamentului numai la 2,5% din bolnavi. Pe termen lung, frecvența lor crește și poate atinge 2/3 din bolnavii tratați. În cazul administrării dozelor de 50 mg/săptămînă, efectele secundare digestive apar la 65% din bolnavi. Fenomenele secundare apar la circa 1—8 ore de la administrarea dozei și dispar după cîteva ore pînă la 1—2 zile de la întreruperea administrării.

Ulcerațiile bucale sînt mai puțin frecvente (2—6%), au de obicei intensitate medie și pot diminua după aplicarea locală de leucovorină. Rareori impun oprirea administrării.

Efectele hematologice sînt citopeniile sangvine (leuco- sau trombocitopenie) sau anemia megaloblastică. Cele cutanate se manifestă prin dermatită, reacții de fotosensibilitate, alopecie, depigmentare. Apare fibroza hepatică, mai ales în cazul bolnavilor cu reumatism psoriazic tratați cu doze mai mari, administrate perioade îndelungate de timp. Afectarea hepatică poate să nu fie pusă în evidență prin investigațiile paraclinice uzuale și să necesite pentru diagnostic puncția-biopsie hepatică.

Nu există dovezi clinice majore despre o posibilă acțiune oncogenă a medicamentului, chiar în cazul tratamentelor mai îndelungate. Deoarece are acțiune teratogenă nu trebuie administrat în cursul sarcinii. A fost descrisă de asemenea o acțiune de scădere a spermatogenezei, care este reversibilă după întreruperea administrării.

O complicație severă, dar rar întîlnită, este pneumopatia interstițială (360). Sînt citate 14 cazuri în literatură, la care se adaugă alte 4, comunicate recent (272). Aspectul histopatologic este de pneumopatie de hipersensibilitate, cu leziuni granulomatoase interstițiale, celule gigante și infiltrate cu celule variate, alveolare și interstițiale. Manifestările clinice nu sînt caracteristice; tuse, dispnee, cianoză, raluri crepitante. Aspectele radiologice sînt ale unor infiltrate interstițiale, predominant bazale. Tratamentul necesită, în afara întreruperii tratamentului cu metotrexat, administrarea de corticosteroizi, uneori în doze mari.

Medicamentul este prezentat în comprimate de 2,5 mg.

Metotrexatul a fost introdus în tratamentul PR în anul 1972. Se consideră că este rezervat pentru cazurile grave de PR și reumatism psoriazic. În cazul acestuia din urmă ar avea o eficacitate mai mare decît azatioprina pentru leziunile cutanate și ceva mai mică pentru cele articulare (220). De asemenea, este indicat în polimiozitele care nu răspund la dozele uzuale de corticosteroizi.

Pentru tratamentul PR medicamentul se administrează la bolnavii care nu au răspuns la medicația cu acțiune remisivă clasică (săruri de aur, D-penicilamină, azatioprină, ciclofosfamidă) (424). Spre deosebire de aces-

tea, efectele clinice apar mult mai rapid, după numai 3—4 săptămîni de tratament. În general, efectele clinice favorabile se mențin atît timp cît se administrează tratamentul; întreruperea acestuia este urmată de recădere. Rezultatele clinice favorabile, întîlnite la cel puțin 50% din cei tratați, privesc ameliorarea tuturor parametrilor clinici, scăderea VSH și a proteinei C reactive, a concentrațiilor serice de imunoglobuline; nu totdeauna se observă și scăderea titrului de factori reumatoizi. Nu există încă suficiente dovezi care să ateste încetinirea sau oprirea evoluției leziunilor radiologice. Aceste rezultate clinice au fost confirmate de numeroase studii (463, 468, 157, 314, 172). Au fost utilizate scheme de tratament care prevăd administrarea unei singure doze peroral pe săptămînă; aceasta este cuprinsă între 3,75 și 25 mg, și mai frecvent între 7,5 și 15 mg. De obicei (467) se recomandă inițierea tratamentului cu 5—7,5 mg, administrat în priză unică sau în trei prize în cursul aceleași zile. După 3—4 săptămîni, în absența ameliorărilor scontate, doza poate fi crescută.

Este necesară o monitorizare atentă a tratamentului. Se recomandă lunar o hemoleucogramă completă, dozarea creatininei sangvine și testele de disproteinemie. După curele care depășesc 1 500 mg de metotrexat, este utilă puncția biopsie hepatică pentru diagnosticarea unei posibile afectări hepatice, mai ales în cazul reumatismului psoriazic.

Tratamentul cu metotrexat este contraindicat în cazul bolnavilor cu insuficiență renală, anomalii hematologice, boli acute, inclusiv virale, proceduri chirurgicale majore, sarcină, hepatopatii severe (467).

7.1.3. **Ciclofosfamida. Sinonime:** Clafen Cyclophosphamid, Cyclophosphan, Cytoxan, Endoxan, Syklofosfamid.

Chimic: 2-(di-clor-etil) amino-1-oxa-3-aza-2-fosfo-ciclohexan-2-oxid monohidrat (fig. 7.1).

Ciclofosfamida face parte din grupul agenților alkilanți (79, 359, 220). Eficacitatea în tratamentul PR este legată de acțiunea imunodepresoare, rezultatul creării de punți în cadrul unei aceleiași molecule de ADN, între moleculele de ADN și cele de ARN, între moleculele de ARN, sau între acestea și proteine. Rezultatul final este blocarea sintezei de anticorpi și a sintezei de proteine implicate în răspunsul imun, scăderea numărului de limfocite B, și apoi al celor de tip T, acțiunea antiinflamatoare.

După administrarea perorală, absorbția digestivă este bună. Concentrațiile sangvine maxime sînt atinse după 1—2 ore de la administrare; T 1/2 plasmatic este situat între 3 și 10 ore. Medicamentul în sine este puțin legat de proteinele sangvine; metaboliții acestuia sînt însă legați în proporție de circa 40—50%. Trebuie știut faptul că medicamentul devine activ abia după metabolizarea hepatică. Este eliminat prin urină și materii fecale, ca atare și sub formă de metaboliți.

Interacțiunile medicamentoase pot fi relativ numeroase, datorită metabolizării hepatice. Medicamentele (de tip barbituric) care au acțiune de stimulare a enzimelor microzomale hepatice, determină creșterea activității, dar și a toxicității substanței. Invers, cele care scad activitatea acelorași enzime (fenotiazinele), scad și eficacitatea ciclofosfamidei. Se

evită asocierea cu agenţii deprimanţi ai măduvei hematopoietice, inclusiv fenilbutazona şi sărurile de aur, din cauza posibilelor efecte aditive, ca şi asocierea cu alopurinolul.

Efectele secundare sînt cele obişnuite pentru această categorie de substanţe ; deprimarea măduvei hematopoietice, efecte secundare digestive, cistita hemoragică, alopecia, hepatotoxicitatea, efectul carcinogenetic. Majoritatea acestora sînt dependente de doza administrată. Din efectele hematologice se observă mai frecvent leucopenia, care răspunde prompt la întreruperea administrării. Fenomenele secundare digestive apar de obicei precoce, dar sînt numai rareori grave. Cistita hemoragică face parte din efectele secundare grave, care impun oprirea tratamentului ; poate fi urmată de fibroză a vezicii urinare sau tumori ale acesteia. Alopecia, frecvent întîlnită, este dependentă de doză şi poate fi totală ; uneori, după întreruperea tratamentului, părul îşi poate relua creşterea.

Problema cea mai gravă a tratamentului cu ciclofosfamidă este riscul carcinogenetic. Într-un studiu din 1975 (Renier, cit. 13 ; vezi mai departe — clorambucil; riscul pentru apariţia unei leucoze acute (mai ales mieloblastice) şi pentru limfoamele maligne este apreciat la 10% din bolnavii cu PR trataţi cu clorambucil şi ciclofosfamidă. Ca şi în cazul celorlalte efecte secundare şi acesta este dependent de doză ; nici unul din bolnavii trataţi cu doze mai mici de 1 g/zi nu a dezvoltat ulterior tumori maligne. Alte fenomene secundare, comune întregului grup de agenţi alkilanţi, sînt riscul de infecţii, deprimarea fertilităţii şi hepatotoxicitatea.

Medicamentul este prezentat în comprimate de 50 mg şi flacoane care conţin 100 mg ciclofosfamidă injectabilă.

Ciclofosfamida, considerată unul din medicamentele cele mai active în tratamentul PR, este unul din puţinii agenţi terapeutici care poate opri sau încetini în mod sigur evolutivitatea leziunilor radiologice. Utilizarea sa clinică, mult diminuată din cauza toxicităţii, este rezervată cazurilor deosebit de severe, care nu au beneficiat de tratamentul cu agenţi remisivi obişnuiţi, inclusiv azatioprina. Dă rezultate clinice similare cu sărurile de aur şi D-penicilamina, care interesează atît parametrii clinici, cît şi pe cei paraclinici ; întreruperea tratamentului se face probabil mai frecvent din cauza toxicităţii (cel puţin 50%), decît din cauza lipsei de eficacitate. Se apreciază (220) că trebuie considerat ca una din ultimele alternative terapeutice în formele grave de PR, care au complicaţii cu potenţial vital ; chiar şi în aceste situaţii ar putea fi înlocuit de clorambucil, cu eficacitate şi toxicitate ceva mai mici.

Dozele medii recomandate sînt de ordinul a 1,0—1,5 mg/kilocorp/zi, administrate fracţionat şi care trebuie menţinute la nivelul minim posibil. Tratamentul se începe cu 50 mg/zi, doză care poate fi ulterior crescută, în funcţie de necesităţile clinice. Dozele medii utilizate sînt de 50—100 mg/zi. Se subliniază (476) că dozele mai mici (de ordinul a 50—75 mg/zi) au eficacitate clinică similară cu cele mai mari (100—150 mg/zi), dar sînt asociate cu frecvenţe semnificativ mai mici cu efectele secundare. Doze mai mari, de 2—2,5 mg/kilocorp/zi administrate iniţial in-

travenos și urmate apoi de doze de întreținere de 100 mg/zi administrate peroral au fost încercate la vîrstnici cu forme grave de PR (483); în aproximativ 50% din cazuri, tratamentul a putut fi continuat mai mult de 6 luni, cu rezultate clinice bune.

Alte indicații clinice ale ciclofosfamidei sînt formele severe de LED și granulomatoza Wegener. În boala Behçet (26) se obțin de asemenea rezultate bune. În ordine ameliorările cele mai importante privesc sindromul articular, leziunile cutanate și cele genitale (proporții de ameliorări între 93 și 100%), urmate cu proporții mai mici de cele bucale și leziunile oftalmologice (45%). Și în acest caz utilizarea medicamentului este limitată numai de toxicitate și este rezervată pentru bolnavii care nu au răspuns la alte medicații (levamisol, colchicină). În poliarterita nodoasă (367) s-au recomandat doze mari, 3 mg/kilocorp/zi, administrate intravenos, pînă la o doză totală de 6 g, urmate de doze de întreținere de 100 mg/zi, peroral.

Din cauza toxicității mari ciclofosfamida este contraindicată la copii, în sarcină și în general la pacienții tineri. Este necesar controlul hematologic complet, cel puțin de două ori pe lună.

7.1.4. **Clorambucil.** Sinonime: Amboclorin, Chlorambusil, Chloraminophen, Chlorbutin, Leukeran.

Chimic: acid-p-bis-(beta-cloretil-amino)-fenil-butiric (fig. 7.1).

Clorambucilul face parte din aceeași categorie de agenți alkilanți, ca și ciclofosfamida. Se apreciază că are eficacitate egală cu aceasta, dar o toxicitate ceva mai mică (220).

Farmacocinetica sa este mai puțin cunoscută. Are absorbție digestivă bună, concentrațiile sangvine cresc rapid după administrarea perorală, iar T 1/2 plasmatic este scurt.

Efectele secundare sînt similare cu cele întîlnite după ciclofosfamidă. Principalele probleme rămîn deprimarea măduvei hematopoietice, tulburările digestive și stomatita. Nu sînt întîlnite alopecia și cistita hemoragică. Acțiunea oncogenă este bine precizată (364). Într-un lot de 177 de bolnavi cu PR, care au fost tratați în majoritatea cazurilor cu clorambucil și în puține cazuri cu asocierea dintre acesta și ciclofosfamidă s-au înregistrat 13 cancere, 6 leucoze și 6 limfoame. Nu în toate cazurile neoplaziile au fost asociate cu administrarea dozelor mari de medicament.

Clorambucilul este prezentat în comprimate de 2 mg.

Se afirmă (220) că indicațiile clinice sînt similare cu cele ale ciclofosfamidei, deși ar putea fi întrucîtva lărgite din cauza toxicității mai mici. Se utilizează doze medii de 0,1 mg/kilocorp/zi, respectiv cuprinse între 2,5 și 7,5 mg/zi.

7.1.5. **Ciclosporina A.** Sinonim: Sandimmun.

Ciclosporina este unul din medicamentele imunosupresoare recent introduse în practica medicală, caracterizat prin eficacitate înaltă, dar și o toxicitate proporțională acesteia. Este vorba despre un polipeptid ciclic format din 11 aminoacizi. În experimentele pe animal are acțiune imunosupresoare intensă, care se manifestă prin prelungirea timpului de

supravieţuire al alogrefelor de piele, inimă, rinichi etc. Se pare că are capacitatea de a inhiba mai multe din mecanismele sau bolile imunologice; răspunsul imun mediat celular, răspunsul imun declanşat împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întîrziată, artrita provocată prin adjuvant Freund, reacţia grefonului împotriva gazdei, encefalomielita alergică experimentală etc. Există mai multe mecanisme de acţiune, din care important ar fi în primul rînd inhibarea limfocitelor T helper. Datorită acesteia are loc blocajul sintezei şi/sau secreţiei de limfokine, şi mai ales a interleukinei-2 şi factorului de creştere a limfocitelor (123, 155).

Spre deosebire de celelalte imunosupresoare cunoscute, acţiunea ciclosporinei nu este de tip limfocitotoxic, pentru că este prompt reversibil *in vitro* şi *in vivo* după oprirea administrării (370). Pe de altă parte, nu are efecte deprimante asupra măduvei hematogene, şi nu predispune la apariţia infecţiilor. În bolile autoimune, în fazele de acutizare se constată (68) scăderea intensităţii procesului inflamator şi posibilitatea inducţiei remisiunii; nu se cunosc bine consecinţele pe termen lung ale acestui tip de tratament, mai ales în lumina raportului risc/beneficiu.

Absorbţia digestivă este bună. Concentraţiile plasmatice maxime sînt atinse după 1—6 ore de la administrare. În sînge medicamentul circulă legat de proteinele sangvine, în proporţie de aproximativ 90% şi mai ales de lipoproteine. Este puţin metabolizat. Eliminarea se face predominant biliar, şi numai în mică măsură pe cale renală.

Ca şi în cazul celorlalte medicamente imunosupresoare, utilizarea clinică a ciclosporinei este legată de o frecvenţă şi o gamă mare de efecte secundare (68). Principalul dezavantaj al administrării sale este nefrotoxicitatea, care este dependentă de doză şi apare mai frecvent la bolnavii cu transplante; de asemenea, la cei cu PR apare mai frecvent decît în cazul altor boli, probabil din cauza utilizării concomitente de AINS. Leziunile renale sînt de tipul unei nefropatii cronice cu fibroză interstiţială şi atrofie tubulară; ele sînt numai parţial reversibile. Spre deosebire de bolnavii cu transplant (mai ales cardiac), în PR nu au fost observate formele grave de nefrită care să impună hemodializa sau să fie letale. Nefropatia pare să aibă două aspecte clinice principale (197). O formă acută, cu debut şi evoluţie rapidă, este generată prin vasoconstricţie renală şi mai puţin prin acţiune toxică tubulară. Dependentă de doză şi apariţia ei poate fi corelată cu concentraţiile sangvine de medicament. Este reversibilă prin scăderea dozei, sau întreruperea administrării. Forma cronică, rezultatul acţiunii tubulare directe, se manifestă prin leziuni histologice focale. Este puţin sau de loc reversibilă.

Alte fenomene secundare frecvent întîlnite sînt hipertensiunea arterială (cu activitate reninică plasmatică scăzută, întîlnită la 5—15%), hepatotoxicitatea, hiperkaliemia, hiperuricemia, anemia normocromă şi normocitară, hipertricoza, hiperplazia gingivală, fenomenele de intoleranţă digestivă etc. Printre fenomenele secundare rar întîlnite (sub 1%) au fost observate edem facial, hiperplazie mamară benignă, rash cutanat, crize epileptiforme, meningită aseptică, infarct miocardic acut, limfoame cu limfocite T sau B, carcinom cu celule scuamoase, adenom papilar benign, trombocitopenie, sindrom hemolitic-uremic etc.

Nu se recomandă asocierea ciclosporinei cu antibioticele sau celelalte medicamente care au acţiune nefrotoxică (mai ales aminoglicozide sau amfotericina B). Trimetorimul din compoziţia cotrimoxazolului, asociat cu ciclosporina determină alterări reversibile ale funcţiei renale. Ketoconazolul poate să dea creşterea concentraţiilor plasmatice de ciclosporină ; invers, izoniazida, fenitoina şi rifampicina induc scăderea concentraţiilor sale sangvine.

Medicamentul este prezentat sub formă de soluţie buvabilă, care conţine 100 mg/ml, şi preparate pentru administrarea intravenoasă în perfuzie, care conţin 500 mg/ml.

Indicaţiile utilizării clinice ale ciclosporinei în reumatologie şi în bolile autoimune (68) cuprind lupusul eritematos diseminat, PR, reumatismul psoriazic, boala Behçet, dermatomiozita şi sclerodermia. În majoritatea acestor situaţii, dozele recomandate se situează între 3 şi 6 mg/kilocorp/zi (197).

În PR doza iniţial recomandată, a fost ceva mai mare, fiind de 5—10 mg/kilocorp/zi (68). La majoritatea bolnavilor are loc ameliorarea parametrilor clinici studiaţi ; după întreruperea administrării, se reia creşterea activităţii bolii. Este interesant că, spre deosebire de ceilalţi agenţi remisivi utilizaţi în PR, după ciclosporină nu se observă ameliorarea parametrilor paraclinici (VSH, hemoglobină etc.). Reacţiile secundare sînt observate frecvent. De obicei este vorba despre intoleranţa digestivă, creşterea parţial reversibilă a creatininei sangvine. Ele au fost interpretate prin prisma dozelor mari recomandate. Utilizarea ciclosporinei devine mult mai sigură, dacă se folosesc doze mai mici, sub 5 mg/kilocorp/zi.

În sindromul Sjögren primar (68, 370) ciclosporina a fost administrată în doze mici, de 5 mg/kilocorp/zi, care nu aduc însă ameliorările scontate, cu excepţia xerostomiei subiective. Se propune testarea eficacităţii sale în doze mai mari.

În LED experienţa este încă limitată (68, 155) ; deşi rezultatele obţinute sînt contradictorii, medicamentul pare suficient de bine tolerat, pentru a se putea continua cercetările. Există aceleaşi disocieri între ameliorarea clinică şi lipsa de ameliorare a parametrilor paraclinici de activitate ai bolii.

7.1.6. În general, medicamentele imunosupresoare sînt administrate numai în *formele severe de boli reumatologice*, care nu au răspuns la celelalte metode existente de tratament. Nu se recomandă, şi este contraindicată (100), asocierea diferitelor imunosupresoare în tratamentul acestor boli. Asocierea cea mai frecvent folosită este cu corticosteroizii, dar şi aceasta este limitată din cauza efectelor secundare.

Dintre metodele fizice de tratament a fost recomandat şi utilizat drenajul canalului toracic (382) în formele severe de PR, în unele cazuri de LED şi sclerodermie sistemică. Modul de acţiune este deprimarea imunităţii celulare, prin scăderea mai ales a numărului de limfocite T. Activitatea bolii reapare însă la cîteva săptămîni după terminarea procedurii. După aceasta, unii autori au semnalat o sensibilitate mai mare a bolii la tratamentul convenţional.

7.2. MEDICAȚIA IMUNOSTIMULANTĂ (IMUNOMODULATOARE)

7.2.1. Levamisol. Sinonime : Ascaridil, Decaris, Ketrax.

Chimic : tetra-hidro-6-fenil-imidazo-tiazol (fig. 7.2)

Levamisolul este un medicament cu acțiune antihelmintică, introdus în 1966 în tratamentul ascaridozei ; din 1969, se semnalează proprietățile sale imunostimulante. La om au fost semnalate rezultate interesante (382) în tratamentul unor deficiențe imunitare, în unele boli infecțioase (bacteriene și virale) recidivante și în unele boli reumatologice cu componentă imunologică. Unii autori consideră că eficacitatea sa în PR ar fi egală cu cea a D-penicilaminei și interesează circa 60—65% din bolnavii tratați. Ca și în cazul celorlalte medicamente de tip remisiv, ameliorarea clinică se instalează lent, necesitînd cel puțin trei luni de tratament.

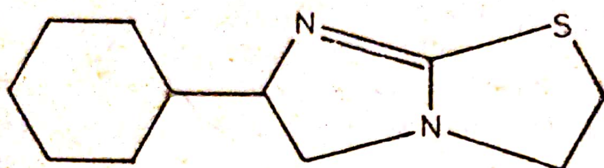


Fig. 7.2. — Levamisol.

Mecanismul de acțiune nu este bine precizat. Spre deosebire de majoritatea tuturor celorlalte medicamente, acțiunea acestuia este predominant imunostimulatoare și imunomodulatoare (8). Principalele acțiuni nu sînt evidente decît atunci cînd limfocitele sînt deficiente, numeric sau funcțional ; după administrare se observă refacerea numărului de limfocite T (atunci cînd acesta era inițial scăzut), și reapariția reacțiilor cutanate de hipersensibilitate anterior deprimate. Principala acțiune a levamisolului ar putea fi stimularea nespecifică a limfocitelor T. Acțiunea poate fi directă sau indirectă, prin intermediul secreției de limfokine. În LED s-a observat, de asemenea, creșterea proporției de limfocite T. La animalele timoprive la naștere, levamisolul este capabil să inducă maturarea limfocitelor T. Au mai fost descrise (382) efecte antiinflamatoare, stimularea activității macrofagelor și polimorfonuclearelor, stimularea răspunsului imun, mai ales a celui celular ; și aceasta cu atît mai mult, cu cît el era inițial mai deprimat. La nivel celular se observă modificarea raportului AMP/GMP intracelular, stimularea fluxului de calciu, creșterea capacității de răspuns a limfocitelor T și macrofagelor. Medicamentul acționează conform modelului unui agent colinergic, datorită inelului imidazolic. Medicamentul influențează și eliberarea de enzime lizozomale în mod diferit, în funcție de stimulul declanșant al acesteia (438). În cazul fagocitozei de cristale de acid uric, premedicația cu levamisol determină scăderea eliberării de enzime lizozomale ; în cazul fagocitozei de zimozan, are loc creșterea eliberării de enzime.

Prin aspectele sale globale, acțiunea levamisolului este comparată de unii autori (453) cu efectele drenajului canalului toracic ; are loc o limfoliză periferică, urmată de refacerea *pool*-ului de limfocite periferice.

Activitatea levamisolului ar putea fi transferabilă (382) prin intermediul unui factor seric, determinat genetic, prezent numai la bolnavii care răspund favorabil la tratament.

După administrarea perorală, absorbţia din tractul digestiv este bună (220), concentraţiile plasmatice maxime fiind observate la circa 2 ore de la administrarea unei doze unice de 150 mg. T 1/2 plasmatic este mic, de aproximativ 4 ore. Medicamentul este eliminat pe cale renală, în majoritate sub formă de metaboliţi. Acţiunea biologică are o durată mult mai mare decît persistenţa concentraţiilor plasmatice, fapt pe care se bazează şi schemele actuale de tratament, cu administrare în priză unică săptămînală.

Efectele secundare sînt relativ numeroase şi constituie principala limitare a utilizării preparatului pe scară clinică mai largă. Aceste efecte secundare, şi mai ales cele hematologice au tendinţa să apară mult mai frecvent la bolnavii cu PR decît la cei trataţi pentru afecţiuni nereumatologice (32). În bolile cu substrat imunologic, aceste fenomene pot să apară la circa 50% din bolnavii trataţi (382) ; tratamentul trebuie întrerupt din cauza lor la aproximativ 18% din aceşti bolnavi, faţă de numai 2,3% în cazul celorlalte afecţiuni. Efectele secundare hematologice se observă în PR la 5—6% din bolnavi, dar ele par în bolile nearticulare şi fără caracter autoimun numai la 0,6% ; pentru reacţiile cutanate frecvenţele sînt de 14—16%, respectiv 2% ; tulburările digestive se observă la 13—15%, şi respectiv la 8% ; fenomenele neuropsihice şi senzoriale apar la 8—14%, şi respectiv 9%.

Dintre efectele secundare cele mai severe sînt efectele hematologice. Mai frecvent au fost observate leucopenie şi agranulocitoză, şi numai excepţional, trombocitopenie. Agranulocitoza apare prin mecanism imunologic şi are în general evoluţie regresivă după întreruperea administrării. Au fost semnalate totuşi şi cîteva cazuri letale. Este mult mai frecventă în PR seropozitive şi în care este prezent şi antigenul HLA-B_{27}. Poate fi asimptomatică sau însoţită de complicaţii infecţioase. Se pare (220) că tratamentul cu corticosteroizi nu este eficace, putînd contribui la agravarea bolii. Reacţiile hematologice pot apărea în orice moment al tratamentului, dar sînt mai frecvente după dozele totale mai mari de 2 g. Totuşi, riscul de agranulocitoză nu este eliminat nici în cazul folosirii dozelor mici de 50 mg/săptămînă.

Reacţiile digestive apar frecvent şi includ greţuri, vărsături, epigastralgii, balonare, anorexie, stomatită. La fel, frecvent întîlnite şi variate sînt manifestările neuropsihice şi senzoriale, care includ cefalee, euforie, anxietate, tremurături, somnolenţă, lipotimii, vertij, halucinaţii vizuale, disartrie, modificări ale gustului etc. Efectele secundare renale apar mai rar decît în cazul D-penicilaminei ; pot fi observate proteinurie, hiperazotemie, sindrom nefrotic.

Efectele secundare cutanate includ rashuri variate. Cel mai important este tipul vasculitic, observat mai frecvent în cazul tratamentelor îndelungate. Alte tipuri observate sînt cel eritematos, reacţiile de fotosensibilitate, leziunile lichenoide. Ca şi D-penicilamina, levamisolul poate

induce efecte secundare de tip autoimun ; au fost semnalate aspecte clinice de tip LED şi un sindrom muco-cutaneo-ocular.

Relativ frecvent se întîlneşte, mai ales în cazul administrării intermitente, instalarea bruscă a unei reacţii febrile, însoţită de greţuri, stare de rău general şi de alte simptome asemănătoare unei viroze (flu-like syndrome). Simptomele durează numai cîteva ore, dar reapar la fiecare administrare.

Medicamentul este prezent în drajeuri ce conţin 50 sau 150 mg.

Există trei scheme principale de administrare ; 150 mg/zi ; administrare zilnic ; 150 mg/zi, trei zile pe săptămînă ; 150 mg/zi, o dată pe săptămînă. Deoarece în primele 2 scheme se constată cu o frecvenţă mai mare efectele secundare, preferinţa majorităţii autorilor s-a îndreptat asupra ultimei. Medicamentul este administrat seara, iar în dimineaţa următoare se face hemoleucograma completă.

În PR (321) levamisolul determină ameliorare clinică marcată la aproximativ 25%, şi moderată la 50% din bolnavii trataţi ; nu are eficacitate la circa 25% din bolnavi. Efectele terapeutice se instalează după cel puţin 6—8 săptămîni de tratament. Prezenţa sau absenţa răspunsului terapeutic nu poate fi apreciată înainte de 4—6 luni de tratament. Eficacitatea generală a medicamentului este comparată cu cea observată după sărurile de aur şi D-penicilamină. Levamisolul este creditat şi cu capacitatea de a încetini evoluţia leziunilor radiologice. Eficacitatea clinică a preparatului nu este influenţată de prezenţa sau absenţa factorilor reumatoizi, sau de stadiul de evoluţie al bolii. Toate cele trei scheme de tratament dau rezultate clinice echivalente, dar cu ultima se constată un minimum de efecte secundare.

Alături de ameliorarea parametrilor clinici, se constată şi influenţarea celor paraclinici ; scăderea titrului de factori reumatoizi, scăderea concentraţiilor de imunoglobuline serice, scăderea concentraţiei de complexe imune circulante, creşterea chemotactismului polimorfonuclearelor, restaurarea parametrilor de imunitate celulară deprimaţi iniţial. Rezultatele clinice favorabile ale tratamentului cu levamisol sînt confirmate în multe studii (48, 475, 142, 187) şi pe loturi mari de bolnavi.

Au mai fost semnalate rezultate favorabile ale tratamentului cu levamisol în sindromul Reiter, spondilita ankilozantă, boala Behçet. Se consideră că mai sînt necesare studii clinice ulterioare pentru a stabili eficacitatea precisă a tratamentului în LED, şi în celelalte colagenoze majore (321).

Administrarea medicamentului trebuie evitată în sindromul Sjögren, din cauza tendinţei mai mari la apariţia efectelor secundare. Rezultatele obţinute în reumatismul psoriazic, sclerodermie şi dermatomiozite sînt mai degrabă negative.

În LED, ameliorarea clinică se poate obţine la circa 50—60% din bolnavii trataţi (375, 433). În boala Behçet (118) medicamentul nu este eficace în tratamentul leziunilor oculare, dar este suficient de activ pentru celelalte tipuri de manifestări (ameliorări observate la 34—46% din bolnavi).

Datorită frecvenței mari a reacțiilor secundare, tratamentul cu levamisol, necesită o supraveghere atentă clinică și de laborator. Hemoleucograma completă se practică înaintea fiecărei doze și la 12 ore după administrarea ei, în momentul în care are loc scăderea maximă a numărului de leucocite. Se recomandă oprirea administrării atunci cînd neutrofilele scad sub 1 000, leucocitele sub 3 000, sau atunci cînd scăderea acestora este mai mare de 50% din valorile inițiale. Bolnavul trebuie instruit să semnaleze apariția oricărui tip de boală intercurentă.

7.2.2. Produse înrudite cu levamisolul.

• **Niridazolul.** Sinonim : Ambilhar.

Chimic : 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-intro-imidazol.

Substanța, un derivat nitro-tiazolic utilizat în tratamentul schistosomiazei, are proprietatea de a inhiba imunitatea mediată celular. S-a dovedit eficace în tratamentul unei sinovite imune experimentale (317), care poate fi considerată similară PR umane. Rezultatele clinice în PR rămîn să fie stabilite.

• **Metronidazol.** Sinonim : Flagyl.

Chimic : 1-(2-hidroxietil)-2-metil-5-intro-imidazol.

Medicamentul a fost utilizat sporadic în tratamentul PR, în doze de 400 mg de 2 ori pe zi. Rezultatele clinice favorabile inițiale nu au mai fost confirmate. În alte studii se recomandă administrarea a 2 g/zi, 2 zile consecutiv pe săptămînă (342).

• **Clotrimazol.** Sinonim : Trimysten.

Utilizarea este justificată de structura chimică similară cu cea a levamisolului și de faptul că există o poliartrită similară poliartritei reumatoide, produsă de o amibă din genul Limase, și care poate fi tratată prin clotrimazol. În PR a fost administrat în doze cuprinse între 25 și 100 mg/kilocorp/zi. Rezultatele clinice favorabile sînt dublate de efecte secundare importante și frecvente (342).

7.3.3. Isoprinosina. Sinonime : Inosiplex, Methisoprinol, Viruxan.

Medicamentul este un amestec de trei componente chimic diferite, aflate în proporție de 3/3/1 ; acidul p-acetamidobenzoic 1-dimetilamino-2-propanolol, izozina (359). Acționează ca imunostimulant prin creșterea sintezei de anticorpi, activarea răspunsului blastic al limfocitelor T helper la mitogeni nespecifici și creșterea capacității macrofagelor de a prelucra antigenele. A fost utilizat mai ales în unele boli virale de tipul herpesului simplex, a encefalitei herpetice leucoencefalomielitei sclerozante subacute etc. (1 869, 42). În PR a fost recomandat datorită unei posibile intervenții a unui virus, precum și proprietăților sale imunostimulante. În studiile făcute au fost administrate doze între 1 și 3 g/zi, care au fost bine suportate, fără să se observe fenomene secundare importante. Atunci cînd apare, ameliorarea clinică se instalează rapid, după primele 15—30 zile de tratament. Într-o altă comunicare (379), pe un număr mic de cazuri, se administrează 3,0 g/zi timp de 2 săptămîni, apoi 1,5 g/zi, și se confirmă apariția ameliorării clinice.

7.3.4. Imuthiol.

Chimic : dietiltiocarbamat, sare de sodiu.

Medicamentul are acţiune de tip imunomodulator asupra limfocitelor T şi macrofagelor. A fost încercat în tratamentul PR, în doză de 10 mg/kilocorp/zi, administrat peroral, o dată pe săptămînă, minimum 6 luni. Rezultatele clinice favorabile observate necesită însă confirmări ulterioare (306).

7.3.5. **Imunoglobulinele.** Tratamentul cu imunoglobuline a fost introdus în anii '80 în terapia purpurei trombocitopenice idiopatice. În tratamentul PR, imunoglobulinele placentare au fost introduse de Sany şi colab. (383, 384) pe baza observaţiilor privind ameliorarea clinică a PR şi a tulburărilor imunologice ale acesteia, care survin în timpul sarcinii. Autorii utilizează imunoglobulinele eluate din placenta umană şi respectiv imunoglobuline G extrase din sîngele placentar. Primele conţin concentraţii mai mari de anticorpi polispecifici antimolecule HLA din clasa a II-a. *In vitro* are loc blocarea stimulării limfocitelor în cultura mixtă limfocitară. Ambele preparate sînt administrate în doză de 1 500 mg pe zi, 7 zile, pe lună, timp de trei luni. Efectele clinice ale primului preparat sînt statistic semnificativ mai bune. Atunci cînd apare, ameliorarea este rapidă atinge un maximum în ziua a opta de tratament şi rămîne ulterior stabilă. Proporţia globală de ameliorări se situează între 40 şi 55%. Nu au fost observate şi ameliorări semnificative ale parametrilor paraclinici. Şi alţi autori (310) continuă această direcţie de cercetare. În afara imunoglobulinelor de origină placentară au fost utilizate imunoglobulinele serice, care sînt administrate în doză de 10 g, de trei ori pe lună, timp de 12 luni. Se observă inducerea unei ameliorări clinice, ca şi a unora din parametrii paraclinici, printre care şi raportul dintre subpopulaţiile limfocitare (acţiune imunomodulatoare ?). Nu se modifică titrul factorilor reumatoizi şi nici cel al anticorpilor antinucleari. O altă schemă de tratament recomandă imunoglobuline (Sandoglobulin) 0,4 mg/kilocorp/zi, 5 zile consecutiv, la bolnavii cu LED şi encefalită lupică (86).

7.3.6. **Hormonii timici.** Există cel puţin doi hormoni timici : factorul timic seric, sau nonatimulina şi timopoietina pentapeptid, care au fost propuşi şi încercaţi în tratamentul PR. Ambii hormoni sînt implicaţi în diferenţierea intratimică a limfocitelor T.

Nonatimulina (119) a fost administrată timp de 6 luni, în 3 scheme diferite : 0,1 mg/zi subcutanat, 2 săptămîni, apoi de trei ori pe săptămînă timp de 4 luni 0,5 mg/zi subcutanat, 10 mg/zi subcutanat. Ameliorarea clinică pare mai evidentă cu a doua schemă de tratament. Efectele secundare observate sînt minime : durere locală la locul administrării, trombocitopenie, vasculită, stare de rău general. Mecanismul de acţiune ar putea fi legat de stimularea funcţiei limfocitelor T supresoare. Autorii cred că eficacitatea preparatului este cel puţin egală cu cea a celorlalte substanţe imunomodulatoare curent întrebuinţate.

Timopoietina este un hormon polipeptidic, care conţine 40 de aminoacizi ; deoarece acţiunea biologică pare să fie legată de o fracţiune de numai 5 aminoacizi, în clinică s-a încercat acest fragment (timopoietina pentapeptid ; TP-5). Are acţiune imunomodulatoare : induce diferenţierea precoce a limfocitelor T, inhibă diferenţierea limfocitelor B şi modulează funcţia limfocitelor B mature (308). În studiile făcute (452, 307, 308) au

fost încercate mai multe scheme de tratament : 1 mg administrat intramuscular o dată pe săptămînă ; 50 mg administrate intravenos o dată pe săptămînă ; 5, 10 și 50 mg administrate subcutanat de trei ori pe săptămînă. Se pare că schema care utilizează 50 mg administrate intravenos o dată pe săptămînă, aduce proporția cea mai mare de ameliorări clinice. Efectul asupra durerii (432) apare mai rapid decît în cazul medicației clasice (D-penicilamină, levamisol), iar pacienții care răspund la tratament, anterior nu răspunseseră la administrare de levamisol. Și cercetări mai recente aduc confirmarea eficacității preparatului (140).

7.3.7. **Interferonul** este o glicoproteină cu funcții imunologice importante (359) : stimularea limfocitelor T helper, stimularea sintezei unora din limfokine, stimularea activității limfocitelor T citotoxice. Există cel puțin trei categorii distincte de interferon ; *alfa,* care este preparat din leucocite normale sau celule limfoblastoide sub acțiunea virusurilor ; *beta,* extras din fibroblaști embrionari și *gama,* din leucocite umane. Recent a devenit disponibil gama-interferon uman preparat prin tehnici de inginerie genetică (Interferon gama recombinat sau Immuneron).

Există o variantă a concentrațiilor de interferon sau influența tratamentului cu medicamente imunosupresoare (156). La bolnavii cu PR și LED, după tratamentul cu imuran are loc scăderea concentrației serice de interferon. În PR, administrarea de D-penicilamină nu le modifică, în timp ce sărurile de aur le cresc, iar levamisolul le scad.

În studii clinice preliminare (280, 454, 455), Immuneronul este administrat în doză de 100 μg/zi, zilnic în primele 5 zile, iar apoi de două ori pe săptămînă. Rezultatele clinice favorabile observate necesită confirmări ulterioare pe grupuri mai mari de bolnavi.

7.3.8. **Alte substanțe. Factorul de transfer** (382) este o substanță sau un grup de substanțe solubile, dializabile, obținute din limfocitele de la subiecții sensibilizați. Datorită lui se poate face transferul de la un individ la altul al imunității față de un antigen dat. A fost încercat în PR și boala Behçet, dar fără rezultate clinice deosebite. Există numeroase substanțe care au fost propuse pentru acțiunea lor imunomodulatoare, dar pentru care lipsesc pînă în prezent confirmările pe serii mai mari de bolnavi.

● Astfel, *DEC-19* (401) este un compus chimic înrudit cu tiopronina (N-2(mercapto-2-metilpropionil-L-cisteina)), căruia i se descrie o acțiune imunomodulatoare. A fost încercat în tratamentul PR în doze de 300 mg/zi. Se obțin ameliorări clinice la 74,4% din bolnavii tratați. Efectele secundare observate sînt de tip cutanat și gastrointestinal, avînd în majoritatea lor o intensitate medie.

● Un alt produs este acidul *N-(2-carboxi-fenil)-4-metil-cloro-antranilic (CCA).* Experimental (256) are un efect inhibitor asupra artritei provocate prin adjuvant la animal și efecte profilactice și terapeutice în nefropatia autoimună la șoareci. Este capabil să inducă remisiuni și în PR umană. Se pare că modul de acțiune ar consta (261) în stimularea limfocitelor, în sensul producerii de gama-interferon. Datorită acestui fapt au loc creșterea activității citotoxice și stimularea limfocitelor T supresoare, inhibiția hipersensibilității de tip imediat. Nu au fost observate efecte secundare importante.

● *CP-48810* (84) acționează prin normalizarea raportului dintre limfocitele T helper și cele citotoxice și supresoare. În PR raportul este semnificativ crescut,

în principal prin scăderea proporției ultimelor, ceea ce permite o hiperfuncțiune a limfocitelor B. Medicamentul determină normalizarea raportului prin stimularea limfocitelor citotoxice și supresoare.

• *CPH-82* (76), un derivat purificat de podofilotoxină, a fost încercat ca agent remisiv în PR. Produsul este administrat în capsule de 50 mg, în doze de 100 mg de 3 ori pe zi. Rezultatele clinice bune se asociază cu ameliorarea parametrilor paraclinici. Nu au fost observate fenomene secundare importante.

• *OM-89 80*, un extract uscat de lipopolizaharide din mai multe tulpini de *Escherichia coli* (457, 458), are capacitatea de a activa macrofagele pentru prezentarea antigenului, crescînd activitatea fagocitară și rezistența la infecții. Concomitent se observă creșterea activității citotoxice și a producției unora din limfokine. La om s-a putut constata creșterea proporției de limfocite T active. Eficacitatea în tratamentul PR a fost demonstrată de două studii multicentrice, din care unul în comparație cu placebo, iar celălalt față de auranofin (203).

O nouă direcție în tratamentul bolilor autoimune pornește de la implicațiile exprimării moleculelor HLA din clasa a II-a. Deoarece în unele boli autoimune se consideră că există o exprimare aberantă și/sau excesivă a acestor molecule, s-a propus și încercat utilizarea anticorpilor antimolecule Ia (413). Acești anticorpi au fost administrați în tratamentul unor boli neurologice experimentale în lupusul murin, în unele artrite experimentale, ca și în PR umană.

Efectul de ameliorare al transfuziilor de sînge (42) administrate pentru tratamentul anemiei din PR, asupra sindromului articular apare după a treia sau a patra transfuzie consecutivă și s-ar explica prin faptul că spre deosebire de hematiile normale, cele din PR sînt defective pentru receptorii de complement.

În sfîrșit, cu titlu anecdotic, amintim o observație interesantă (259), referitoare la rolul fumatului. Autorul compară un grup de bolnave cu PR clasică sau definită, fumătoare, cu un alt grup, martor, cu aceleași caracteristici de vîrstă, dar nefumătoare. În primul grup sînt prezente o progresie mai lentă a leziunilor radiologice și anomalii imunologice mai puțin exprimate (concentrații mai mici de imunoglobuline serice, intradermoreacție la PPD mai puțin exprimată). Pe de altă parte, autorul a găsit o proporție semnificativ mai mare de fumătoare printre bolnavele cu PR probabilă sau posibilă, decît în cazul PR clasică sau definită. Se pune problema unui posibil rol imunomodulator al fumatului, care rămîne însă de domeniul ipotezelor nedemonstrate.

7.4. ALTE POSIBILITĂȚI DE TRATAMENT

Iradierea limfoidă totală, aplicată fracționat, a fost propusă pentru cazurile de PR care s-au demonstrat a fi refractare la toate terapiile convenționale. Într-unul din studiile făcute au fost administrate doze repetate de 150—200 rad pe țesuturile limfoide, timp de 5—6 săptămîni, pînă la o doză totală de 2000 rad (257). S-a obținut astfel o scădere marcată a gradului de activitate a bolii care s-a menținut 4 pînă la 15 luni și a permis întreruperea corticoterapiei. Biologic se observă limfopenie marcată, scăderea răspunsului limfocitar la mitogeni și în culturile mixte limfocitare. Nu au fost notate reacții secundare importante. Într-un alt studiu mai recent (473) metoda este comparată cu un tratament citostatic combinat aplicat prin asocierea de azatioprină (1 mg/kilocorp/zi) și ciclofosfa-

midă (1 mg/kilocorp/zi). Se conchide superioritatea tratamentului fizic asupra celui citostatic.

O altă metodă de tratament, care dintr-un anumit punct de vedere poate fi considerată „eroică", o constituie schimburile plasmatice sau aferezele terapeutice ; plasmafereza, limfo-plasmafereza. Afereza este definită ca o prelucrare selectivă a sîngelui prelevat de la bolnav. Sîngele este separat în diversele-i componente prin centrifugare sau filtrare ; una din acestea este înlăturată, iar restul este readministrat bolnavului. Unii autori (124) au denumit sugestiv această tehnică drept chirurgie gravitațională a sîngelui. Procedeul a fost aplicat în PR și LED. Studiile sînt relativ puțin numeroase, privesc grupuri mici de bolnavi, iar rezultatele comunicate discordante. La toate acestea se mai adaugă și costul ridicat al procedurii, ceea ce o face prohibitivă. A fost aplicată în formele grave de PR, care nu au răspuns la tratamentul „clasic", inclusiv cel cu imunosupresoare și care manifestă simptome de afectare sistemică sau risc vital.

Într-unul din grupurile de studii (40) se practică plasmafereza la bolnavi cu PR și vascularită ; se extrag între 3,2 și 6 litri de plasmă (în medie 4,0), în curs de 1—10 săptămîni (medie 3,7), care se înlocuiesc cu o soluție de albumină 5%. Se observă o ameliorare clinică moderată cu durată de 2—5 săptămîni de la începutul terapiei. În cursul acesteia are loc și scăderea semnificativă a VSH, a fracțiunilor de complement, a concentrațiilor de gamaglobuline și a titrului de factori reumatoizi, care revin însă ulterior la valorile inițiale. Aceleași rezultate modeste sînt întîlnite într-un alt studiu, în care procedeul de plasmafereză se practică în mod dublu orb încrucișat cu false plasmafereze. Ameliorări tranzitorii survin la 15—20% din bolnavii supuși ambelor proceduri ; cele statistic semnificative apar numai după aferezele adevărate (160). Nu au fost observate corelații precise între răspunsul terapeutic și ameliorarea parametrilor paraclinici (189). Într-una din cercetările cele mai interesante (46) se urmărește eficacitatea comparativă a tuturor celor trei metode (plasmafereză, limfofereză, plasma-limfofereză). Se practică 12 ședințe timp de 11 săptămîni, în cursul cărora se extrag cîte 40 ml plasmă/kilocorp/ședință și respectiv 10^{10} limfocite. Ameliorarea clinică devine evidentă din săptămîna a treia și se menține în medie 3 luni după terminarea procedurii. Se constată un efect de „economisire" al steroizilor. Limfofereza este cea mai puțin eficace din proceduri, dar nu induce fenomen de *rebound* al fenomenelor clinice, care apar după celelalte proceduri, atunci cînd bolnavii nu sînt supuși tratamentului convențional. Din punct de vedere paraclinic, după ameliorarea tranzitorie observată în cursul și după terminarea aferezei, se constată revenirea acestor parametri la valorile inițiale, deși ameliorarea clinică se menține. Reacțiile secundare întîlnite cuprind anemie, trombocitopenie, tulburări electrolitice, reacții vaso-vagale, riscul de infecție și de moarte subită. În esență, rezultate asemănătoare se găsesc și în celelalte comunicări (40, 248, 373).

In concluzie, aceste tehnici, ca și celelalte mai recente de hemabsorbție (9, 102, 115, 275, 328), trebuie considerate drept procedee de excepție, aflate încă în mare măsură în stadiul experimental, cărora urmează să li se stabilească mai precis indicațiile și contraindicațiile.

8. MEDICAŢIA ARTROPATIILOR MICROCRISTALINE ; REZOLVĂRI ACTUALE ALE UNOR VECHI PROBLEME

Medicamentele utilizate în tratamentul gutei urmăresc corectarea anomaliilor metabolismului acidului uric :

— hiperproducţia de acid uric,

— scăderea eliminării renale de acid uric,

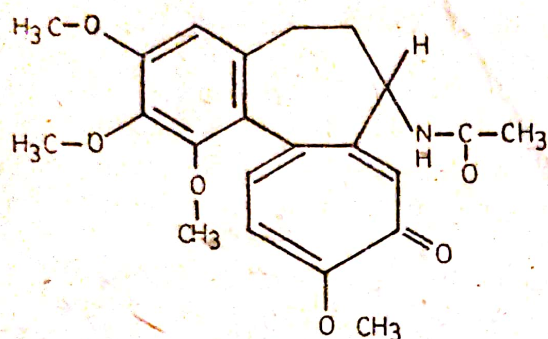
— reacţia inflamatorie tisulară provocată de depunerile de cristale de acid uric. În acest scop se administrează colchicină, datorită proprietăţilor antiinflamatoare ale acesteia, dar şi multe din medicamentele de tip AINS, medicamente cu acţiune uricozurică precum probenecidul, sulfinpirazina şi inhibitori ai xantinoxidazei, ca alopurinolul. Treceri în revistă ale subiectului se găsesc în Hart (205), Stroescu (416), Mason (287).

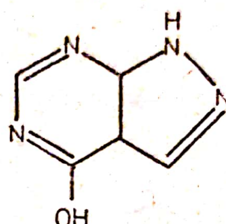
8.1. COLCHICINA. Sinonime : Colchicinum (fig. 8.1).

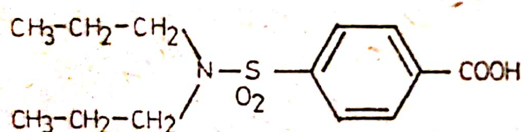
Colchicina este un alcaloid extras din brînduşa de toamnă *(Colchicum autumnale)*, cu proprietăţi antiinflamatoare şi antimitotice (135, 287, 416). Acţiunea antiinflamatoare se exercită prin mai multe mecanisme : inhibiţia migrării leucocitare spre focarul inflamator, scăderea fagocitozei cristalelor de acid uric de către neutrofile, deprimarea metabolismului acestora şi scăderea consecutivă a producţiei locale de acid lactic şi, consecutiv, a tendinţei de formare a cristalelor de acid uric. Mecanismul inhibiţiei fagocitozei cristalelor de acid uric a început să fie recent elucidat (22). După fagocitarea cristalelor de acid uric are loc sinteza şi eliberarea unui factor chemotactic proteic denumit CCF (crystal-induced chemotactic factor). Acesta este o glicoproteină cu greutate moleculară 8 400, aflată în fracţiunea lizozomală a neutrofilelor, chemotactică pentru monocite. Colchicina împiedică sinteza sau eliberarea acestuia. De asemenea, se pare că interferează cu metabolismul kininelor. În esenţă, datorită acţiunilor sale, are loc o „decapitare“ a accesului de gută, fără să fie influenţat metabolismul acidului uric.

Acțiunea antimitotică se exercită prin împiedicarea formării fusului mitotic și oprirea ciclului în metafază, proprietate utilizată pentru studiul cromozomilor.

Alte proprietăți farmacologice fără răsunet clinic direct (416) sînt deprimarea respirației și potențarea acțiunii deprimantelor centrale, potențarea acțiunii simpatomimeticelor, efectul hipertensiv, stimularea motilității gastrointestinale.







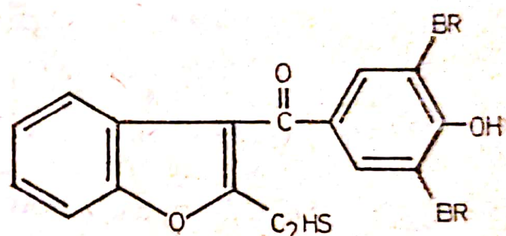


Fig. 8.1. — Medicamente utilizate în tratamentul gutei.

Farmacocinetica medicamentului este relativ simplă. După administrarea perorală, absorbția digestivă este bună. Volumul de distribuție este mare. Se concentrează în rinichi, splină, tractul gastrointestinal, neutrofile, dar mai ales în ficat. Metabolizarea se face hepatic, prin desacetilare, după care este excretată ca atare și ca metaboliți în bilă și secrețiile intestinale. Aproximativ 20% din substanța administrată se elimină prin urină, sub formă nemodificată; deși ritmul eliminării scade în insuficiența renală, nu este necesară modificarea posologiei, pentru că de obicei durata administrării este mică.

Efectele secundare întîlnite sînt dependente de doză. Primele simptome observate sînt diareea, de obicei asociată cu dureri abdominale colicative. La unii bolnavi pot fi precedate de grețuri și vărsături. În cazul supradozării apare sindromul de malabsorbție și steatoree, cu deficiență de vitamină B_{12}, iar în formele severe, gastroenterită hemoragică. Pentru dozele obișnuit recomandate singurele efecte secundare întîlnite sînt grețurile și diareea.

Acțiunea antimitotică ar putea fi responsabilă de deprimarea măduvei hematopoietice, dar aceasta este rar întîlnită; la fel, rar au fost observate sindromul miopatic și alopecia.

Recent (33) se descrie un nou efect secundar după administrarea colchicinei, sindromul miastenic. Aspectul clinic caracteristic este dublat de cel electromiografic clasic și de creșterea creatinfosfokinazei serice. După întreruperea administrării medicamentului se obține ameliorarea clinică și paraclinică.

Medicamentul este disponibil în tablete de 0,5 mg și mai rar în fiole,, care conțin 0,5 mg într-un mililitru de soluție.

Principala utilizare clinică a preparatului este tratamentul crizei acute de gută. Principiul esențial este administrarea cît mai precoce în cursul accesului. Se recomandă o doză inițială de 0,5—1,0 mg, urmată de 0,5 mg la fiecare 2 ore pînă la apariția semnelor de toxicitate sau ameliorarea durerii. Doza totală care poate fi administrată este de 6—8 mg/zi (135, 287). Interesant este faptul că doza toxică rămîne constantă la un același pacient, astfel încît la atacurile ulterioare aceasta poate fi evitată.

Eficacitatea clinică este remarcabilă și se manifestă la aproximativ 90% din bolnavi, deși ameliorarea clinică poate fi mai lentă și poate întîrzia pînă la 24 de ore de la întreruperea administrării sau apariției semnelor de toxicitate.

În cazul utilizării parenterale a preparatului, se administrează intravenos 2 ml o dată, diluat în 20 ml ser fiziologic. Trebuie evitată administrarea paravenoasă din cauza acțiunii iritante.

Pentru profilaxia crizelor acute se recomandă doze de 0,5—1,5 mg/zi ajustate în funcție de toleranța individuală, pentru a nu provoca efecte secundare. Doza trebuie administrată circa 12 luni de la ultimul atac.

Dozele menționate trebuie reduse în cazul insuficienței renale, hepatice, sau cardiace congestive. Medicamentul este contraindicat la subiecții cu boală ulceroasă, la cei cu boli ale colonului și în sarcină.

În afara gutei, în literatură mai sînt descrise și alte indicații interesante pentru administrarea colchicinei. Astfel, este destul de bine cunoscută (135) recomandarea acesteia în poliserozita din febra mediteraneeană familială, în doze de 1—2 mg/zi. Într-un studiu pe termen lung asupra acestei probleme (132) autorii reușesc să obțină suprimarea completă a episoadelor poliserozitice la 76% din bolnavii tratați și parțial la 80% din ei. Deși se înregistrează diferențe relativ mari între concentrațiile sangvine medii de medicament între bolnavii care răspund și cei care nu au răspuns la tratament, există o suprapunere considerabilă între valorile individuale ale celor două grupe.

În amiloidoza primară (81) s-a încercat și tratamentul cu colchicină în doze de 0,5 de 2 ori pe zi, pe baza capacității medicamentului de a bloca sinteza de amiloid într-un model experimental al bolii la șoarece. Rezultatele obținute sînt în funcție de precocitatea administrării tratamentului, față de momentul diagnosticului bolii. Autorii obțin cifre ale supraviețuirii între 92% atunci cînd tratamentul este început între 0 și 3 luni, de la diagnostic, și 86% pentru durata între 7 și 12 luni, față de 81% și respectiv 29% la grupele corespunzătoare de bolnavi netratați.

Experimental (181) colchicina provoacă scăderea sintezei de colagen de către fibroblaști și crește ritmul de degradare al acestuia. La șoarecii

cu ciroză indusă prin administrare de tetraclorură de carbon, medicamentul ameliorează testele funcţionale şi hepatice şi diminuează fibroza hepatică. Pe această bază s-a încercat utilizarea colchicinei în tratamentul sclerozei sistemice progresive şi al cirozei hepatice inactive, cu rezultate controversate.

Au mai fost înregistrate efecte terapeutice favorabile (135) în artropatiile din sarcoidoză, în eritemul nodos şi în artropatiile prin cristale de pirofosfat de calciu.

8.2. MEDICAMENTELE DE TIP AINS

Utilizarea colchicinei în atacul de gută are două dezavantaje majore : efectele secundare digestive, relativ intense şi o instalare relativ lentă a acţiunii. Pentru tratamentul acestuia pot fi întrebuinţate cu bune rezultate clinice majoritatea produselor de tip AINS (vezi secţiunea 4.5). La majoritatea compuşilor AINS care au fost prezentaţi s-a menţionat şi această indicaţie. Reluăm (Mason, 287) produsele cele mai mult utilizate şi mai accesibile :

- **fenilbutazona,** unul din medicamentele de elecţie în doză de 200 mg de 3 ori pe zi, determină suprimarea rapidă a episodului acut. Poate fi administrat şi intramuscular în doze de 600 mg, sau în supozitoare. Datorită dozelor relativ mici şi duratei relativ mici a tratamentului efectele secundare sînt rar întîlnite ;
- **indometacinul** este aproape la fel de eficace ca fenilbutazona, în doze de 25 mg de 4—8 ori pe zi, dar relativ frecvent survin efectele secundare cunoscute (cefalee, vertij, tulburări digestive, rash etc.) ;
- **naproxenul** se administrează în doză unică de 750 mg, urmat apoi de 250 mg de 3 ori pe zi. Eficacitatea este similară fenilbutazonei, dar beneficiază de o toleranţă clinică superioară ;

Corticosteroizii nu sînt indicaţi aproape niciodată. Ocazional, se recomandă ACTH în doză de 60 u.i., continuat apoi cu administrarea de colchicină.

8.3. MEDICAMENTE CARE INHIBĂ XANTIN-OXIDAZA

Alopurinol — sinonime : Alloppuril, Bleminol, Buramadon, Collidrin, Dabroson, Epidropal, Foligan, Lysuron, Milurit, Nektrohanm, Urbol, Urobenyl, Urosin, Xanturat, Zyloric.

Chimic : 4-hidroxi-pirazolo(3,4)-pirimidină (fig. 8.1).

Substanţa este un izomer al hipoxantinei, care acţionează ca inhibitor competitiv al xantinoxidazei. Enzima controlează conversiunea hipoxantinei la xantină şi a xantinei la acid uric. Prin aceasta creşte greutatea hipoxantinei şi xantinei, care sînt mai uşor eliminate de rinichi şi scade producţia de acid uric. După administrarea medicamentului la om, se observă scăderea concentraţiei sangvine de acid uric, după primele 24—

48 de ore. Efectul hipouricemiant durează numai atît cît este administrat medicamentul. În afara acțiunilor menționate are loc și scăderea sintezei de baze purinice.

După administrarea perorală, absorbția digestivă este bună. T 1/2 plasmatic este situat între 2 și 8 ore. Metabolizarea medicamentului se face prin intermediul aceleiași enzime, xantinoxidaza. Parțial este transformat la oxipurinol, un analog al xantinei ; restul medicamentului este încorporat în ribonucleozide și ribonucleotide. Această cale de metabolizare nu este singura. Autorii japonezi (486) găsesc că metabolizarea se face totuși spre oxipurinol, chiar și la subiecții cu deficiență congenitală de xantinoxidază, ceea ce înseamnă posibilitatea intervenției și a altor enzime. Spre deosebire de produsul de bază, oxipurinolul are un T 1/2 plasmatic mult mai lung și este responsabil, probabil, de inhibiția xantinoxidazei. Eliminarea se face renal prin filtrarea glomerulară, urmată de resorbție și secreție activă la nivel tubular.

Interacțiunile medicamentoase sînt relativ frecvente. Medicamente ca 6-mercaptopurina și azotioprina sînt metabolizate de xantinoxidază și în cazul asocierii cu alopurinolul, doza lor trebuie redusă cu circa 25%. Pentru ciclofosfamidă, asocierea crește riscul depresiunii medulare fără ca mecanismul acesteia să fie bine cunoscut. În cazul ampicilinei crește frecvența apariției reacțiilor cutanate. Un alt mecanism de interacțiune este capacitatea de inhibiție a sistemului de enzime microzomale hepatice, care asigură metabolizarea medicamentelor. Astfel se prelungește T 1/2 al acestora, fenomen care a putut fi observat pentru dicumarol, probenecid, clorpropamidă.

Efectele secundare sînt puțin numeroase. Cel mai frecvent și mai ales în prezența insuficienței renale, se observă erupțiile cutanate (4—15%). Mai rar, acestea sînt asociate și cu manifestări generale (febră, eozinofilie etc.). Simptomele digestive pot fi frecvente, dar nu sînt intense (diaree, sindrom dispeptic, durere epigastrică etc.). S-a mai observat depunerea de cristale de oxipurinol, xantină și hipoxantină în masele musculare, fără semnificație clinică deosebită. Există tendința creșterii frecvenței atacurilor de gută la începutul tratamentului (287) ; pentru aceasta se recomandă administrarea inițială a unei doze mici de 100 mg/zi, crescută după cîteva săptămîni la 300 mg/zi și asocierea profilactică de colchicină (0,6—1 mg/zi).

Medicamentul este prezentat în tablete de 100 și 300 mg. Dozele obișnuit recomandate sînt situate între 100 și 300 mg/zi. Poate fi administrat în priză zilnică unică, din cauza T 1/2 lung al oxipurinolului. Rareori sînt necesare doze mai mari de ordinul a 400—600 mg/zi.

Principala indicație clinică este hiperuricemia, prin creșterea producției de acid uric, primară sau secundară. Spre deosebire de medicamentele uricozurice, o indicație specifică pentru alopurinol (392) este litiaza renală urică, sau guta asociată cu insuficiența renală (393).

Medicamentul nu trebuie administrat în cazurile cu hiperproducție masivă de acid uric, de tipul sindromului Lesch-Byhan, în care există riscul apariției calculilor și nefropatiei xantinice.

8.4. MEDICAMENTE CU ACȚIUNE URICOZURICĂ

• **Probenecid.** Sinonime : Benemid, Benesop, Probenezid.

Chimic : acid-(di-N-propil-sulfamil)-benzoic (fig. 8.1).

Probenecidul este un medicament uricozuric eficace, care acționează prin inhibiția competitivă a resorbției tubulare a acidului uric. Acțiunea tubulară se exercită și asupra altor substanțe, ceea ce explică numeroasele interacțiuni medicamentoase, din care unele au aplicații zilnice. De asemenea, produsul inhibă transportul dopaminei și serotoninei în lichidul cefalorahidian.

Absorbția digestivă a substanței este bună. În sînge circulă legat de proteinele sangvine în proporție de 95%. T 1/2 plasmatic este situat între 4 și 12 ore, în funcție de doza administrată. Este metabolizat intensiv hepatic, prin glicuronoconjugare și oxidare ; se pare că și metaboliții săi au acțiune uricozurică.

Cele mai frecvente efecte secundare sînt iritația tractului gastrointestinal, mai ales în cazul administrării dozelor mari. Pot apărea reacții de hipersensibilitate. La bolnavii cu diateză urică administrarea medicamentului poate precipita un atac acut de gută ; de aceea se recomandă administrarea profilactică de colchicină (0,5—1,0 mg/zi). Pentru a împiedica depunerea renală a acidului uric trebuie asigurată o diureză abundentă și alcalinizarea urinii prin administrare de bicarbonat.

Interacțiunile medicamentoase sînt relativ numeroase. Aspirina și ceilalți derivați de acid salicilic blochează efectul uricozuric al probenecidului, asocierea lor fiind contraindicată ; invers, probenecidul inhibă eliminarea tubulară a salicilaților. Datorită acțiunii sale tubulare, probenecidul inhibă secreția activă a mai multor medicamente prin care penicilina, ampicilina, cefalotina, depsona, acidul pantotenic, androsteronul etc., ceea ce poate avea consecințe clinice. Mecanismul este utilizat clinic pentru a crește concentrațiile serice de penicilină. Alte interacțiuni privesc indometacinul, derivații de acid benzoic sau rifampicina.

Medicamentul este prezentat în tablete de 500 mg ; există și comprimate enterosolubile pentru a diminua incidența reacțiilor secundare digestive. Dozele obișnuit recomandate sînt de 1—3 g/zi, administrate în 2—3 prize.

Principala indicație clinică este tratamentul cronic al gutei. Pentru a evita precipitarea unui atac acut de gută se recomandă inițierea tratamentului cu doze mai mici, crescute apoi progresiv, asigurarea unei diureze abundente și alcalinizarea urinii.

Contraindicațiile probenecidului sînt cazurile cu hiperproducție de urați și eliminări urinare masive ale acestora, de antecedentele de litiază urinară, indiferent de tipul acesteia, de existența unei diureze mici și de hipersensibilitatea la medicament. Tratamentul nu trebuie început în cursul unui atac acut de gută.

• **Sulfinpirazona.** Sinonime : Anturan, Sulfinpyrazon.

Chimic : 1,2-difenil-4-(2-fenil-sulfin-etil)3,5-pirasolidin-dionă (fig. 3.9).

Substanța este un derivat de fenilbutazonă; spre deosebire de aceasta, care are acțiune antiinflamatoare puternică și uricozurică slabă, sulfinpirazona are acțiune antiinflamatoare slabă și uricozurică puternică. Acțiunea uricozurică este mai puternică decît cea a probenecidului și se exercită tot la nivelul reabsorbției active de urați. În afara acțiunilor renale, medicamentul scade agregarea și adezivitatea trombocitară și crește timpul de supraviețuire a acestora. Efectul antiplachetar nu este probabil legat de acțiunea antigutoasă, deoarece nu apare și la celelalte substanțe utilizate în tratamentul gutei (99).

După administrarea perorală, absorbția digestivă este rapidă și completă. În plasmă este intens legat de proteinele sangvine (peste 90%). T 1/2 plasmatic este scurt de 2—4 ore, dar crește în insuficiența renală. Substanța este metabolizată hepatic și metaboliții hidroxilați au și ei activitate uricozurică. Eliminarea renală este rapidă.

Efectele secundare sînt mai frecvente decît după administrarea de probenecid. Cele mai frecvente, simptomele gastrointestinale, pot apărea la 10—15% din cei tratați și includ și reactivarea sau apariția unui ulcer peptic. Ca și ceilalți derivați de fenilbutazonă, are acțiune deprimantă asupra măduvei hematopoietice, dar frecvența acesteia este mai mică. Riscul litiazei renale urice poate fi diminuat prin asigurarea unei diureze abundente și prin alcalinizarea urinii.

Medicamentul este prezentat în tablete de 100 mg. Efectul uricozuric se manifestă clinic începînd cu doze de 200—400 mg/zi. Poate fi administrat în 2 prize zilnice în ciuda T 1/2 plasmatic scurt. Dozele utilizate pot fi crescute la nevoie pînă la 600—800 mg/zi dacă răspunsul zilnic nu este suficient.

Indicațiile utilizării clinice ale sulfinpirazonei sînt similare cu cele ale probenecidului. Administrarea medicamentului trebuie evitată în cazurile clinice cu hiperproducție de acid uric, în nefropatia gutoasă, litiaza renală, indiferent de etiologie, la bolnavii cu nefropatii și hepatopatii severe și la cei cu hipersensibilitate la medicament.

• **Benzbromarona.** Sinonime : Hipurik, Narcaricin, Uricovac (fig. 8.1).

Substanța are acțiune uricozurică intensă și cu durată mare (79, 416). Induce scăderea rapidă a concentrațiilor sangvine de acid uric, în medie cu 60%. În cursul administrării cronice nu au fost înregistrate efecte secundare importante. În primele săptămîni de administrare, poate precipita un atac de gută. Se administrează doze medii de 100 mg/zi; uneori pot fi eficiente și doze mai mici, de 50 mg/zi, sau 100 mg/la 2 zile. Potențează efectul anticoagulantelor perorale.

Unii autori (50) au obținut rezultate terapeutice interesante la bolnavii gutoși cu hipertensiune arterială, fără litiază sau insuficiență renală, prin utilizarea unui diuretic, acidul tienilic (Diflurex). Au fost folosite doze de 200 mg/zi, timp de 4—8 luni. Se observă normalizarea concentrațiilor serice de acid uric. Toleranța preparatului este bună, nefiind observate efecte secundare importante.

9. MEDICAȚIA CONDROPROTECTOARE ; BALANȚA DINTRE DISTRUGERE ȘI REFACERE

Artroza este considerată (451) ca o boală caracterizată prin balanța dintre leziunile degenerative și cele de refacere. Astfel, din punct de vedere metabolic, în cartilajul artrozic se constată :

— inițial, creșterea sintezei de proteoglicani, pentru a compensa scăderea relativă a concentrației acestora din matrice, datorită creșterii conținutului de apă ;

— ulterior, creșterea activității de sinteză a condrocitelor pentru a compensa pierderea de macromolecule din matrice ;

— proteoglicanii nou sintetizați diferă însă biochimic de cei inițiali. Au mărime și stabilitate mai mică decît cei originali și de aceea sînt mai rapid eliminați din matrice. Situația este similară în lichidul sinovial, în ceea ce privește sinteza de acid hialuronic (gradul de polimerizare mai mic, funcționalitate mai mică).

Obiectivele logice ale unui tratament eficace în artroze sînt (129) :

— inhibiție efectivă a degradării excesive a colagenului ;

— promovarea proceselor anabolice din metabolismul articular.

Rezultă limpede că de la acest tip de medicație nu se pot aștepta efecte curative, ci stabilizarea celor degenerative. Tratamentul standard al artrozelor se bazează pe utilizarea antiinflamatoarelor steroidiene și nesteroidiene, a analgezicelor și pe a diferitelor tipuri de tratament fizic (386). La acestea se adaugă medicația condroprotectoare de tip glicozaminoglicani peptidici (Rumalon) și esteri mucopolizaharidici polisulfurici (Arteparon).

În cele ce urmează, se discută acțiunea diferitelor substanțe utilizate în reumatologie, asupra funcționalității cartilajului și apoi despre medicația condroprotectoare propriu-zisă.

9.1. MEDICAȚIA DE TIP ANTIINFLAMATOR STEROIDIAN ȘI NESTEROIDIAN

Se utilizează numai simptomatic în tratamentul artrozelor. Acest tratament are drept scop aducerea unei artroze reîncălzite sau decompensate în stadiul de latență. Problemele ridicate de folosirea acestor medi-

camente în artroze au început să fie discutate în literatura de la descrierea așa-numitului „șold analgezic" *(analgezic hip)*. S-a arătat că utilizarea abuzivă a corticosteroizilor determină accelerarea evoluției artrozelor ; din această cauză nu trebuie făcută decît în administrare locală, intraarticulară. Pe de altă parte, unele din AINS pot, de asemenea să agraveze evoluția artrozei, datorită unor efecte nocive exercitate direct asupra cartilajului. La acesta se adaugă și acțiunea analgezică, datorită căreia articulația bolnavă poate fi suprasolicitată mecanic de bolnav.

Problema cea mai interesantă rămîne cea a efectului direct exercitat de substanțele de tip AINS asupra cartilajului articular. Aceste acțiuni sînt variat descrise în funcție de modelul experimental utilizat. O trecere în revistă cuprinzătoare a acestora se găsește în lucrarea lui Villaumey (456).

S-a arătat că sinoviala normală este permeabilă la substanțele AINS, mai ales în fazele de inflamație acută ; după pătrunderea în articulație, medicamentul ajunge în cartilaj prin difuziune. Pătrunderea AINS în cartilaj este mai intensă în artroze, datorită scăderii concentrației locale de proteoglicani, care intervin, probabil, prin creșterea permeabilității matricei.

Unul din modelele experimentale este modelul artrozei la șoarecele negru C 57 (Maier și Wilhelm, 1979, 1982). Pe acest model, în doze terapeutice numai aspirina agravează leziunile artrozice ; pirprofen și diclofenac, chiar în doze mici, au efecte protectoare. În doze mai mari decît cele uzuale terapeutice, acțiuni nocive sînt exercitate de indometacin, naproxen, ibuprofen și fenilbutazonă.

Un alt model este cel al lui Kalbhen (239, 240), la pui de găină, realizat prin administrarea locală de mono-iodo-acetat, care blochează reacțiile anabolice ale condrocitelor, scade sinteza de proteoglicani în țesutul conjunctiv, scade concentrațiile de ATP celular etc. La iepure, artroza este provocată prin meniscectomie (316). Pe aceste modele AINS determină leziuni articulare relativ similare cu cele induse experimental. Printre substanțele testate s-au numărat salicilatul de sodiu, fenilbutazona, oxigenilbutazona, acidul niflumic, ibuprofenul salicilamida, dexametazona, proquazona etc. Alți autori confirmă aceste rezultate chiar și în cazul administrării perorale a unora din aceste preparate. Acțiunile nocive ale substanțelor AINS și corticoizilor sînt determinate prin mai multe mecanisme (Trnavsky, citat de 239) : • inhibiția sintezei de proteoglicani prin scăderea sintezei de glucozamine, scăderea încorporării de glucozamine în glucozaminoglicani, scăderea încorporării de sulfat în glucozaminoglicani, scăderea încorporării de aminoacizi în proteoglicani ; • inhibiția sintezei proteice ; • inhibiția sintezei de colagen și • inhibiția proliferării celulare.

Există puține substanțe AINS care nu au acțiune catabolică asupra cartilajului articular ; din acestea fac parte diclofenacul pirprofenul, fenbufenul, orgoteina. Acțiunea condroprotectoare este exercitată de diclofenac, glicozaminoglican polisulfat, tribenozid, polisulfatul de pentozan. Tratamentul cel mai eficace al artrozelor este asocierea de diclofenac cu

medicamente de tip condroprotector. O subliniere trebuie făcută pentru corticosteroizi. Pe modelul chirurgical al artrozei (316), prednisonul în doze mici (de ordinul a 1 mg) provoacă inhibiția osteofitozei ; aplicabilitatea în clinica umană rămîne de stabilit. În doze mari (10 mg) accelerează evoluția procesului degenerativ articular.

În culturile de țesuturi, în majoritatea experimentelor, salicilatul și indometacinul inhibă activitatea funcțională a condrocitelor. Efecte catabolice sînt exercitate de ibuprofen și fenoprofen. În majoritatea acestor experimente, indometacinul are acțiune inhibitoare asupra sintezei proteoglicanilor și a celei de colagen. Numai sulindacul, benoxaprofenul și diclofenacul sînt capabile să stimuleze sinteza de glicozaminoglicani.

Din punct de vedere clinic, exemplul tipic de artroză care poate fi agravată prin AINS este artroza de șold (456). Comunicările existente în literatură se referă la agravarea acesteia sub influența unui tratament îndelungat (luni, ani) și uneori cu doze mai mari decît cele uzuale de indometacin. Este caracteristică apariția unei agravări bruște a artrozei, în cursul unui tratament cu indometacin, pentru o artropatie cu evoluție lentă anterior. Elementul fundamental al agravării este accentuarea distrucției cartilaginoase atît în profunzime, cît și în suprafață ; este caracteristică apariția leziunilor distructive la polul superior al articulației.

În concluzie, medicamentele de tip AINS pot exercita sigur efecte nocive asupra evolutivității leziunilor artrozice. De aceea, ele trebuie administrate cu prudență și intermitent, atunci cînd sindromul dureros este intens ; se recomandă doze mici, care să permită persistența unui fond dureros suportabil, care să împiedice suprasolicitarea fizică a articulației. Există unele dovezi (304) că agenții controprotectori ar putea compensa efectele catabolice ale AINS.

9.2. MEDICAȚIA CONDROPROTECTOARE

9.2.1. **Arteparon.** Medicamentul este un amestec de glicozaminoglicani polisulfatați, cu greutate moleculară de aproximativ 10 000. Este prezentat în fiole de 1 ml, care conțin 50 mg substanță activă. Substanța are o afinitate particulară pentru cartilajul artrozic, în care se acumulează în concentrații terapeutice eficiente. Acțiunile favorabile asupra cartilajului artrozic se exercită prin mecanisme multiple (129, 331, 402) :

— inhibiția enzimelor hidrolitice, responsabile pentru producerea degradării matricei cartilaginoase, fapt demonstrat *in vitro* și *in vivo* ;

— creșterea capacității de sinteză a condrocitelor și a celulelor sinoviale, prin ameliorarea proprietăților nutritive și lubrefiante ale lichidului sinovial, precum și creșterea capacității de efort a matricei cartilajului. Ca rezultat al acestora au loc stimularea sintezei de acid hialuronic, creșterea conținutului de colagen și proteoglicani din cartilaj ;

— încorporarea substanței în cartilaj, după administrarea locală sau parenterală ;

— acțiunea stimulantă asupra sintezei de macromolecule are și un aspect calitativ, nu numai cantitativ (451). Cel calitativ se referă la faptul

că acidul hialuronic sintetizat are un grad mai mare de polimerizare, iar proteoglicanii sînt prezenţi în proporţie mai mare sub forme agregate.

Au loc astfel stimularea metabolismului condrocitar şi a celui sinovial, stimularea sintezei de cartilaj, refacerea lichidului sinovial şi ameliorarea nutriţiei cartilajului.

Datele de farmacocinetică disponibile sînt relativ puţine (320). După administrarea intramusculară concentraţiile serice încep să crească la 3 ore şi sînt maxime după 24 de ore. Concentraţiile sinoviale atinse sînt similare la bolnavii cu artrită, dar au valori ceva mai mari decît acestea la bolnavii cu artroze. Concentraţia din cartilaj creşte în primele 24 de ore de la administrare şi atinge triplul celei sangvine ; ele încep să scadă după aproximativ 72 de ore de la administrare. În sînge substanţa circulă legată de proteine ; în sinovială este liberă. Aproximativ 35—40% din doză este eliminată pe cale urinară în primele 24 de ore de la administrare.

Efectele secundare sînt, în general, de mică importanţă. Au fost observate mai ales simptome locale la locul administrării ; roşeaţă, durere, hematom, în majoritatea cazurilor trecătoare şi uşoare. Sînt posibile reacţii de hipersensibilitate. În primele minute sau ore de la administrare, pot să apară cefalee, transpiraţii, greţuri, palpitaţii, dispnee, de obicei de mică intensitate şi tranzitorii ; dacă sînt intense, pot necesita întreruperea administrării. Mai rar sînt semnalate tromboze sau embolii (datorate creşterii agregării trombocitare), căderea părului (reversibilă la întreruperea administrării), sinovite acute, mai ales în tratamentele de lungă durată.

Din cauza acţiunii anticoagulante a mucopolizaharidelor, medicamentul este contraindicat la bolnavii cu discrazii sangvine sau tendinţă la hemoragii, accidente ischemice cerebrale, HTA severă, ulcere gastrice sau duodenale active etc. Nu se recomandă asocierea cu heparină, administrare în sarcină sau la tineri (decît după terminarea perioadei de creştere). În cazul apariţiei fenomenelor hemoragipare, se administrează protamină.

Medicamentul poate fi administrat intramuscular profund, subcutanat, sau intraarticular. Pentru administrarea parenterală se recomandă o fiolă la interval de 3—4 zile, timp de 7—8 săptămîni ; tratamentul poate fi repetat după un interval de 3 luni. Intraarticular se administrează două fiole pe săptămînă, timp de 4—5 săptămîni.

O modalitate interesantă de tratament ar putea fi administrarea în perfuzie articulară (296). Se utilizează ca vehicul serul fiziologic. Se obţin astfel ameliorări clinice semnificative la circa 80% din cei trataţi, ameliorări care se menţin pînă la 5 luni de la terminarea tratamentului.

Eficacitatea clinică a medicamentului pare demonstrată prin studii efectuate pe scară mare (130) în gonartroză şi coxartroză (358).

9.2.2. **Rumalon.** Medicamentul este un amestec de glicozaminoglicani peptidici. Acţiunea sa în tratamentul artrozelor se exercită prin stimularea metabolismului condrocitar (386) şi frenarea alterărilor artrozice ale cartilajului, inhibiţia enzimelor catabolice. Acţiunea condroprotectoare

a fost observată experimental (297) şi clinic. Eficacitatea clinică a fost demonstrată în studii pe termen lung. În cel publicat de Rejholec (1984) se administrează 2 fiole pe săptămînă, pînă la un total de 25 de fiole pe cură. Se obţine frenarea progresiunii leziunilor radiologice de coxartroză, scăderea importantă a incapacităţii de muncă şi a invalidităţii provocate de boală. Într-un alt studiu, publicat recent, se compară clinic acţiunea celor două preparate condroprotectoare (Romelon, Arteparon), cu cea exercitată de administrarea numai de AINS asociată cu tratamentul prin agenţi fizici. După 5 ani rezultatele sînt interesante. Tratamentul cu AINS şi agenţi fizici determină o ameliorare simptomatică iniţială, care nu se mai validează ulterior. Arteparonul accentuează efectul simptomatic iniţial al AINS, care persistă pe întreaga perioadă a studiului. Rumalonul are acţiune similară, iar aceasta tinde să se accentueze pe perioada tratamentului.

9.3. ALTE PREPARATE

Au mai fost propuse pentru acţiunea lor condroprotectoare, pentozan polisulfatul (SP 54) şi tribenozidul (Glyvanol-etil 3, 5, 6-tri-C-benzil-D glucofuranozid) (239). N-acetil-hidroxi-prolina (Jonctum) (47) este administrată în doze de 600 mg/zi, în trei prize, în cicluri de 3 luni, intercalate cu o lună pauză, timp de un an. Acţiunile terapeutice favorabile ale acesteia nu au fost confirmate şi de alţi autori.

O direcţie interesantă de cercetare este realizarea şi utilizarea lubrefianţilor artificiali, pentru articulaţii, preparaţi pe bază de acid hialuronic şi polivinilpirolidonă (450), dar şi acestea necesită confirmări clinice ulterioare.

10. MEDICAȚIA CU ACȚIUNE METABOLICĂ ; FIZIOLOGIA ÎN SLUJBA TERAPIEI

CALCITONINA. Sinonime : Cibacalcine (calcitonina sintetică umană) ; Calcitonina (calcitonină sintetică de somon).

Calcitonina este un hormon polipeptidic, a cărei descoperire are la bază lucrările lui Copp și colab. (1961). El este produs de celulele tiroidiene parafoliculare sau de tip C și este antagonistul funcțional al parathormonului. Indiferent de specie, calcitonina are o secvență de 32 de aminoacizi ; diferențele de structură dintre hormonii de la diferitele specii animale se exprimă în diferențe privind intensitatea și durata acțiunii.

Acțiunile farmacologice (116) sînt numeroase. Acțiunea hipocalcemiantă caracteristică este legată de inhibiția activității osteoclastice, ceea ce induce inhibiția resorbției osoase spontane, dar și a celei provocată de vitamina D, parathormon sau alți factori. Efectul inhibitor osteoclastic este bine demonstrat, dar există dovezi insuficiente pentru cel de stimulare a activității osteoblastice. Acțiunea calcitoninei asupra osului se exercită prin intermediul stimulării adenilatciclazei, ca și cea de la nivel renal. Aceasta din urmă este mai puțin precizată ; efectul global ar fi cel de conservare a calciului. Hormonul exercită acțiuni complexe asupra tractului digestiv. Secreția de calcitonină este stimulată de majoritatea hormonilor digestivi (gastrină, glucagon, colecistokinină etc.) ; invers, secreția lor este inhibată de calcitonină. La om, calcitonina determină inhibiția marcată a secreției gastrice (volum secretat, concentrație de acid și de pepsină) ; efectul este linear cu doza. Este probabil ca hormonul să inhibe secreția gastrică prin intermediul eliberării de somatostatină. De asemenea, calcitonina inhibă puternic secreția enzimatică a pancreasului exocrin. În intestin are loc creșterea secreției de apă, sodiu, cloruri și potasiu în lumen ; asupra absorbției de calciu, efectul este marginal și necaracteristic. Calcitonina stimulează biosinteza endogenă de 1,25—dihidroxicolecalciferol. Asupra sistemului nervos central are acțiune analgezică, tradusă prin creșterea semnificativă a pragului dureros atunci cînd substanța este administrată intraventricular. Altă acțiune centrală este

scăderea apetitului, care se poate manifesta ca efect secundar al tratamentului. Au mai fost descrise stimularea activatorului plasminogenului, o acțiune antiinflamatoare, o acțiune antiprostaglandinică, inhibiția tumorilor mamare în cultură celulară etc., fără ca semnificația lor clinică să fie precizată.

Farmacocinetica diferă în funcție de tipul de preparat. În cazul hormonului sintetic de somon, biodisponibilitatea este de aproximativ 70% și este similară în cazul administrării intramusculare sau subcutanate. Concentrațiile plasmatice maxime sînt atinse după aproximativ o oră de la administrare. T 1/2 plasmatic se situează între 70 și 90 de minute. Hormonul ca atare și metaboliții acestuia sînt eliminați în majoritate pe cale renală.

Efectele secundare sînt puțin importante, deși pot fi frecvente (116, 108). De obicei sînt dependente de doză și sînt mai severe atunci cînd hormonul este administrat intramuscular, decît subcutanat ; ele sînt mai frecvente la femei decît la bărbați (30% respectiv 7,5%). Pot fi diminuate prin administrarea seara la culcare, prin premedicația cu metoclopramidă (10 mg cu 30 minute înainte de injectare) sau prometazină (25–50 mg). Parte din aceste efecte sînt dependente de tipul de preparat, schimbarea acestuia putînd ameliora semnificativ toleranța. De asemenea efectele secundare au tendința diminuării o dată cu continuarea administrării. Deoarece unele din aceste efecte secundare sînt asemănătoare cu cele exercitate de 5-hidroxi-triptamină, s-a propus utilizarea unui antagonist al acesteia, pizotifenul. Cel mai frecvent observate sînt flushul, grețurile, crampele abdominale tranzitorii și polakiuria. Flushul apare în primele minute după administrare și interesează palmele și tălpile, fața și urechile ; efectul este dependent de doză și poate dura 1—2 ore. În alte zone ale corpului se poate observa, dimpotrivă, scăderea temperaturii cutanate (pretibial ; probabil, legată de scăderea bruscă a activității osteoclaștilor). Alte simptome frecvent întîlnite după administrarea calcitoninei sînt grețurile, simptomele gastrointestinale (diaree, crampe abdominale), polakiuria. Mai rar pot fi observate cefalee, anorexie, senzație de rău general, uscăciunea gurii, disgeuzie, tulburări de deglutiție, erupții cutanate alergice etc.

Calcitonina sintetică umană este livrată în fiole de 1 ml, care conțin într-un ml echivalentul a 100 unități MRC (sau 100 unități internaționale), iar cea de somon în fiole care conțin 0,5 mg substanță activă.

Principala indicație clinică a utilizării calcitoninei este boala Paget (108) și se bazează pe capacitatea hormonului de a inhiba puternic și rapid osteoclaștii. Efectele histologice sînt descrise ca o diminuare a suprafeței totale de resorbție, a suprafeței de resorbție osteoclastice, a numărului și mărimii osteoclaștilor. Activitatea antiosteoclastică este reflectată de scăderea parametrilor de turnover osos, care caracterizează boala. Au loc scăderea semnificativă a concentrației fosfatazelor alcaline serice și a excreției urinare de hidroxiprolină ; de asemenea, o scădere semnificativă a calcemiei, al cărei maximum se înregistrează la aproximativ 6 ore de la administrare. Răspunsul hipocalcemiant este utilizat pentru testarea sen-

sibilității bolnavilor la calcitonină. Faptul s-ar putea explica prin aceea că acțiunea acută a hormonului induce inhibiția funcțională a osteoclaștilor, în timp ce în cursul administrării cronice, de lungă durată, se împiedică diferențierea celulelor sușe în osteoclaști.

Tratamentul cu calcitonină la bolnavii pagetici a pus problema rezistenței la hormon. Aceasta poate fi de mai multe tipuri. Există o rezistență primară la calcitonină, foarte rară și greu de explicat fiziopatologic. Un alt tip de rezistență este fenomenul de platou, care se manifestă prin faptul că nivelul fosfatazelor serice nu poate fi scăzut sub o anumită cifră, indiferent de doza sau tipul de hormon administrat. Nici acesta nu a primit o explicație convingătoare. Existența unui hiperparatiroidism secundar nu a putut fi demonstrată. Important este faptul că deși fosfatazele alcaline serice rămîn constante, bolnavii se mențin asimptomatici, iar leziunile histologice și cele radiologice continuă să se amelioreze. Fenomenul de rezistență secundară sau fenomenul de *rebound* sau de scăpare ar putea fi datorat apariției unor linii de celule osteoclastice rezistente la acțiunea calcitoninei. În sfîrșit, un alt tip de rezistență este cel datorat prezenței de anticorpi anticalcitonină, care apar mai frecvent în cursul tratamentelor de lungă durată. Deși pot fi relativ frecvent întîlniți, acești anticorpi determină numai rareori rezistența la tratament. În cazul rezistenței primare, a celei secundare și a fenomenului de platou, după administrarea de calcitonină continuă să se manifeste efectul hipocalcemiant, care nu apare însă în cazul rezistenței prin anticorpi.

Efectele clinice ale administrării de calcitonină se execută asupra principalelor simptome și complicații ale bolii Paget. Durerea osoasă este prima și cea mai frecventă indicație pentru tratamentul cu calcitonină. Ameliorarea survine la circa 72—82% din bolnavii tratați. Se pare că durerea din oasele lungi ale membrelor este influențată mai mult decît cea rahidiană. Ameliorarea durerii poate să nu fie totdeauna completă. Ea apare la intervale variabile de timp de la începutul tratamentului, în funcție de stadiul clinic, de doză și de tipul de hormon utilizat. Aceste intervale se situează între 2 și 3 săptămîni și 8 și 10 săptămîni. Nu există o corelație fermă între ameliorarea durerii și cea a parametrilor de *turnover* osos. După oprirea administrării, durerile pot să nu mai apară perioade mari de timp, între 6 și 12 luni, deși fosfatazele alcaline serice și excreția de hidroxiprolină revin la valorile inițiale.

O complicație care poate fi prevenită sau tratată sînt fracturile osoase spontane, datorate fragilității crescute a osului pagetic. La bolnavii tratați cu calcitonină, această complicație nu se observă. În cazul fracturilor care au avut loc, tratamentul este util pentru că ajută la consolidarea lor și la combaterea hipercalcemiei de imobilizare.

Compresiunile nervoase beneficiază și ele de tratamentul cu calcitonină. Sindromul medular poate fi uneori spectaculos ameliorat prin tratament ; în aceste cazuri se bănuiește că simptomele neurologice ar putea fi datorate mai ales unui fenomen de furt sangvin. Se observă însă și ameliorarea leziunilor neurologice propriu-zise.

În sfîrşit, dozele mari de calcitonină sînt utile pentru tratamentul insuficienței cardiace prin debit crescut, care nu răspunde la administrarea de preparate digitalice, precum și pentru profilaxia complicațiilor chirurgiei ortopedice la acești bolnavi.

Doza și durata administrării de calcitonină depinde de scopul urmărit. Dacă scopul este analgetic se administrează inițial 50 de unități calcitonină de somon/zi, timp de 3 luni ; apoi, în funcție de rezultatele obținute, dozele pot fi scăzute la 50 de unități de 3 ori pe săptămînă, timp de 6 luni. Dacă analgezia este obținută, se poate întrerupe administrarea hormonului pînă la o nouă apariție a durerilor.

În cazul complicațiilor neurologice sînt necesare doze mai mari, de 50—100 unități/zi, timp de 6—12 luni. Ameliorarea poate să survină după 1—3 luni și devine staționară după circa un an. În continuare, în funcție de severitatea simptomelor, se poate continua cu administrarea continuă sau intermitentă a hormonului.

Pentru insuficieța cardiacă congestivă se utilizează, de asemenea, doze mari, timp de minimum 6 luni. Aceasta ar fi singura situație în care se poate încerca asocierea calcitoninei cu difosfonații. Doze mari sînt recomandate și înaintea intervențiilor chirurgicale ortopedice, doze care trebuie administrate minimum 6 luni.

O a doua categorie de indicații clinice pentru tratamentul cu calcitonină este osteoporoza. În acest caz homonul poate fi administrat singur, asociat cu calciu, sau conform schemei preconizată de Frost și denumită ADFR. Se consideră (224) că tratamentul cu calcitonină este util, în primul rînd în osteoporoza postmenopauzică. Eficacitatea este datorată capacității hormonului de a reduce resorbția osoasă. Se pare că tratamentul dă rezultate mai bune cînd este administrat perioade scurte de timp ; pe termen lung se ivesc dificultăți legate de apariția „rezistenței“, la tratament, de costul ridicat al medicamentului. O posibilitate modernă este administrarea calcitoninei în spray nazal (103).

Alte asocieri recomandate (343) sînt cele cu hormonul de creștere, calcitriolul și fosfații ; această din urmă asociere pare cea mai promițătoare, deoarece determină o creștere semnificativă a volumului trabecular și o scădere a vitezei de pierdere a osului cortical. Într-unul din studiile controlate (5), s-a administrat calcitonină 50 de unități/zi, 5 zile la fiecare 3 săptămîni și 1,5 g fosfați/zi. În grupul tratat cu această schemă se constată creșterea semnificativă a suprafeței formatoare de os și a volumului de os trabecular în biopsiile de os iliac, comparativ cu grupurile martor, care primesc cele 2 preparate izolat. Studii recente confirmă aceste rezultate. Alți autori au propus administrarea de 100 de unități de calcitonină de somon/zi, timp de un an, ceea ce duce la creșterea cantității de calciu total cu aproximativ 3%, după care se ajunge la un platou, sau 100 unități/zi, în două cicluri de cîte 40 de zile, concomitent cu suplimentări de calciu și de vitamina D.

În afara osteoporozei primare, calcitonina a fost încercată și în celelalte forme de osteoporoză. În osteoporoza acută, care însoțește paraplegiile secundare unui traumatism al coloanei vertebrale, calcitonina

în doze de 100 unități de 3 ori pe săptămînă, împiedică resorbția osoasă și scăderea ulterioară a formării osoase, cu menținerea concomitentă a masei de os trabecular, apreciată prin biopsie de os iliac. Se pare că hormonul acționează asupra răspunsului la traumatism. Concomitent, calcitonina este utilă în tratamentul hipercalcemiei indusă de imobilizare.

Calcitonina a mai fost încercată în osteogeneza imperfectă, unde acționează prin deprimarea activării osteoclastelor și determină astfel o ameliorare a balanței calciului și a conținutului mineral osos. În mai multe studii tratamentul cu calcitonină duce la o scădere a frecvenței fracturilor patologice, care poate atinge 80%.

În algoneurodistrofia reflexă (139), hormonul poate să dea ameliorări importante, cu condiția unei administrări precoce. Se observă suprimarea creșterii resorbției osoase, normalizarea aspectului scintigramei osoase, normalizarea modificărilor părților moi și a tulburărilor vasomotorii. Răspunsul este considerat la fel de bun ca cel obținut după tratamentul cu corticosteroizi, dar are avantajul unor efecte secundare mai puțin importante.

O direcție nouă de cercetare o constituie cazurile de PR sau de artroze, care sînt asociate cu ulcer gastric sau duodenal (18). În asemenea cazuri, tratamentul cu calcitonină (100 unități/zi, intramuscular, 4 săptămîni) ar putea acționa concomitent în sensul ameliorării sau vindecării bolii digestive, precum și al ameliorării durerii osteoarticulare. Efectul digestiv poate fi comparat cu cel al cimetidinei. Și alți autori (37, 402) au propus calcitonina în tratamentul simptomatic al artrozelor, datorită acțiunii analgetice, rezultatul posibil al unei acțiuni antiprostaglandinice, acțiunii antiinflamatoare, scăderii concentrației locale de calciu ionizat, care ar putea contribui la sensibilizarea terminațiilor nervoase, sau stimulării producției locale de beta-endorfine.

10.2. DIFOSFONAȚII

Difosfonații (224) sînt o clasă de medicamente care inhibă puternic resorbția osoasă. Diferiții compuși existenți diferă între ei prin intensitatea acestei acțiuni. Cele mai importante substanțe din acest grup sînt următoarele :

- 3-amino-1-hidroxi-propiliden-1,1-bis-fosfonat (ARP-Pro-BP, APD) ;
- 1-hidroxi-pentiliden-1,1-bis-fosfonat (H-Pe-BP) ;
- dicloro-metilen-1,1-bis-fosfonat (Cl_2-MDP, clordronat) ;
- 1-hidroxi-etiliden-1,1-bis-fosfonat (HESP, EHDP, Etidronat).

Mecanismul de acțiune nu este precis conturat. Au fost descoperite mai multe efecte biochimice, dar puține din acestea sînt corelate cu inhibiția resorbției osoase. Cele mai importante în acest sens sînt inhibiția glicolizei și a producției de acid lactic, inhibiția sintezei de prostaglandine și a activității enzimelor lizozomale, inhibiția dizolvării cristalelor și efectul toxic direct asupra osteoclaștilor. Faptul că difos-

fonații acționează numai la nivel osos, poate fi explicat prin afinitatea lor chimică pentru fosfatul de calciu ; datorită acesteia dispar foarte rapid din circulație și se fixează pe os. Se presupune (158) că unul din punctele importante ale acțiunii ar fi inhibarea creșterii și dezvoltării cristalelor de fosfat de calciu, fapt demonstrat *in vitro* și *in vivo*. Difosfonații au o structură similară cu cea a pirofosfatului, dar legătura P-O-P din ultimul este înlocuită printr-o legătură de tip P-C-P, mult mai rezistentă chimic.

Utilizarea clinică cea mai importantă și care a rămas mult timp și exclusivă, este cea în tratamentul bolii Paget. Etidronatul de sodiu (87, 365) se administrează în doze între 7 și 15 mg/kilocorp/zi pentru perioade lungi de timp. Se observă scăderea semnificativă a fosfatazelor alcaline serice și hidroxiprolinuriei la majoritatea bolnavilor tratați, scăderea hiperfixării izotopice pe zonele pagetice. Clinic are loc ameliorarea remarcabilă a durerilor osoase. Odată instalată, după aproximativ 6 luni de tratament, remisiunea se poate menține în continuare, în majoritatea cazurilor, perioade mai lungi, care pot atinge 1—2 ani (383). La bolnavii cu forme severe de boală (7) există tendința apariției unei rezistențe la tratament care se manifestă de obicei după a treia cură de tratament. Deși dozele inițial recomandate sînt mai mici 3—5 mg/kilocorp/zi), în unele cazuri severe de boală pot fi necesare doze pînă la 20 mg/kilocorp/zi, timp de 1—3 luni. Per global se apreciază că remisiunile prelungite pot fi obținute la 40—60% din bolnavi, iar reluarea tratamentului cu o a doua sau a treia cură rămîne eficace (353). Rezistența la tratament, primară sau apărută în cursul desfășurării acestuia, se manifestă la circa 25% din bolnavi. Dozele mari menționate anterior au dezavantajul producerii unei osteomalacii (303), care se manifestă prin îngroșarea marcată a marginilor osteoide și scăderea vitezei de mineralizare osoasă. După dozele mai mici, uzuale (5—10 mg/kilocorp/zi) nu se observă acest efect, dar rămîne evident cel antiosteoclastic. Alte efecte secundare observate sînt leucopeniile tranzitorii (294).

Un alt produs din această grupă, *clordronatul* (303), a fost administrat în doze de 400, 800, 1 600 și 2 400 mg/zi, timp de 6 luni. Pentru ultimele 3 doze, efectele biologice și histologice rămîn constante. Se observă, ca și în cazul compusului precedent, scăderea fosfatazelor alcaline serice, scăderea excreției de hidroxiprolină urinară și scăderea numărului de osteoclaști. Spre deosebire de etidronat, în cazul acestuia nu apar tulburările de mineralizare osoasă, chiar în cazul utilizării dozelor mari. Și alți autori confirmă faptul că nu există variații ale efectelor biologice în funcție de două (atunci cînd aceasta este cuprinsă între 400 și 3 200 mg/zi), precum și absența efectelor secundare importante (248). Pe de altă parte, se pare că efectul favorabil de suprimare a resorbției osoase se extinde și în alte stări patologice, cum ar fi hiperparatiroidismul primar, mielomul multiplu și unele tipuri de metastaze osoase. Preparatul este însă ineficace în cazul hiperpartiroidismului secundar din insuficiența renală. Plecînd de la aceste constatări, s-a în-

cercat tratamentul cu difsofonaţi în osteoporoză, unde sînt descrise două posibile acţiuni (224) ale preparatului :

— efectul profilactic, care la om nu este totdeauna evident. El a putut fi demonstrat cu certitudine pentru tratamentul ostoporozei de imobilizare. Astfel s-a observat că poate fi prevenită creşterea hidroxiprolinei urinare şi negativarea balanţei calciului, care însoţesc repausul îndelungat la pat ;

— efectul curativ, care este şi el controversat.

În paraplegiile produse prin leziuni traumatice recente ale măduvei spinării, administrarea precoce de clordronat (309), în doze de 400 şi respectiv 1 600 mg/zi, este eficace în acest sens. După 3,5 luni de tratament, la bolnavii astfel trataţi, spre deosebire de grupul martor, nu se observă creşterea calcemiei, a calciuriei şi hidroxiprolinuriei ; conţinutul mineral osos rămîne constant.

Atît etidronatul, cît şi clordronatul au mai fost utilizaţi în tratamentul hipercalcemiei indusă de tumorile maligne (237). Efectul clordronatului apare mai rapid (36 de ore) decît cel al etidronatului (3 zile), dar eficacitatea celor 2 preparate este echivalentă. Se preferă totuşi utilizarea ultimului, din cauza acţiunii mai prelungite. Nu au fost observate alte efecte secundare, în afara unei hipocalcemii prelungite, care apare mai frecvent în cazul etidronatului.

Un alt produs interesant din această serie, este *APD*. Acţiunea de inhibiţie a resorbţiei osoase este utilizată în tratamentul bolii Paget, în care este administrat în doze de 750 mg/zi, precum şi în hipercalcemiile din bolile maligne. Spre deosebire de ceilalţi congeneri, efectele clinice apar mai rapid, din primele zile de administrare şi după doze comparativ mai mici, care nu afectează mineralizarea osoasă (35, 353). O altă diferenţă importantă este faptul că ar putea avea şi unele acţiuni imunologice, mai ales pe sistemul fagocitelor mononucleare. Se pare că în doze mici predomină efectul inhibitor asupra resorbţiei osoase, iar după cele mari se manifestă cel supresor asupra inflamaţiei (35, 341). Existenţa acestui din urmă efect, ca şi a resorbţiei osoase accentuate din PR, a îndreptăţit utilizarea sa în tratamentul acestei boli. Rezultatele preliminare (212) sînt favorabile în sensul scăderii parametrilor clinici de inflamaţie din PR, dar şi a creşterii celor care exprimă *turnover*-ul. S-au folosit doze de 750 mg/zi, timp de 1—3 luni.

10.3. VITAMINA D_2

Mineralizarea normală a osului, ca şi absorbţia calciului din intestin (224) sînt controlate de metaboliţii vitaminei D, care acţionează asupra reglării sintezei proteice prin intermediul receptorilor celulari pentru 1,25-di-OH-vitamina D_2. Există controverse asupra faptului dacă osteoblaştii şi osteoclaştii conţin receptori pentru metaboliţii vitaminei D_2. Carenţa de vitamina D_2 induce la copii rahitismul, iar la adulţi osteomalacia. În cazul osteoporozei de vîrstă are loc scăderea concentra-

ţiilor serice de vitamină D_2 şi scăderea absorbţiei intestinale de calciu. Atunci cînd vitamina D_2 este administrată izolat, se observă agravarea osteoporozei, dar utilizarea ei concomitentă cu preparate de calciu o ameliorează.

Vitamina D_2 sau metaboliţii acesteia au fost propuşi mai ales pentru profilaxia osteoporozei indusă de corticoterapia prelungită. Experimental (38), în cursul corticoterapiei prelungite s-a putut demonstra scăderea concentraţiilor serice de 25-OH-vitamină D. Unii autori au propus în aceste cazuri administrarea izolată de 25-OH-vitamină D, în doze de 100 μg/zi (312). Alţii au utilizat 1-OH-vitamină D_3, în doze de 1 μg/zi, timp de 1 an (324), sau 1-OH-vitamina D_3 1 μg/zi, asociată cu un progestagen (Lynestrenol), timp de 1—2 ani (94). Pentru motive similare, a fost propusă administrarea de 1,25-di-OH-vitamina D_3, în cursul tratamentului bolii Paget cu Etidronat (94).

10.4. OSSOPAN

Este vorba despre un produs de origine biologică (224), ce conţine o fracţiune anorganică constituită din hidroxiapatită sub formă microcristalină, fosfor, fluor şi alte elemente minerale sub formă de urme, precum şi o fracţiune organică, denumită oseină, care conţine colagen, peptide, aminoacizi şi proteoglicani. În mai multe studii, s-a subliniat superioritatea sa faţă de celelalte preparate de calciu :

— experimental, s-a demonstrat că absorbţia calciului este mai bună în prezenţa aminoacizilor ;

— de asemenea, absorbţia sa este mai bună după administrarea hidroxiapatitei microcristaline, decît în cazul preparatelor obişnuite de calciu ;

— forma microcristalină are o suprafaţă totală mai mare decît sărurile solubile de calciu ;

— eliberarea microcristalinelor de hidroxiapatită din matricea organică se face potrivit modelului unui preparat depozit ;

— conţinutul optim de fosfaţi şi de alte microelemente.

Mecanismul de acţiune nu este în întregime elucidat. Se pare că forma microcristalină a hidroxiapatitei, la care se adaugă prezenţa concomitentă de fosfaţi şi aminoacizi, contribuie la o absorbţie mai bună a calciului. Preparatul are proprietatea stimulării activităţii osteoblastice, demonstrată prin creşterea semnificativă a activităţii fosfatazelor alcaline serice. Pe de altă parte, se sugerează şi un posibil efect de inhibiţie a resorbţiei osoase, pus în evidenţă prin scăderea eliminării de hidroxiprolină urinară. Se presupune o normalizare a activităţii parathormonului, prin creşterea concentraţiilor sangvine de calciu. *In vitro* şi *in vivo* au putut fi observate diferenţierea celulelor mezenchimale în osteoblaşti şi inhibiţia transformării lor în osteoclaşti.

Preparatul este creditat cu o bună toleranţă clinică şi cu puţine efecte secundare.

Este recomandat în tratamentul carențelor de calciu, care pot surveni în cursul sarcinii sau al alăptării, în sindroamele de malabsorbție, în osteoporoză etc. În aceasta din urmă, nu este suficientă administrarea izolată ; de obicei se recomandă asocierea cu vitamina D, fluorură de sodiu și terapie estrogenică.

Într-unul din studiile efectuate s-a administrat fluorură de sodiu (20—40 mg/zi), vitamină D (50—150 000 unități/săptămînă) și Ossopan (echivalentul a 1 g calciu/zi) (224). Se obține creșterea volumului osos trabecular și scăderea frecvenței fracturilor vertebrale. Printre complicațiile înregistrate se notează cazuri de fracturi de col femural și calculoză renală. Se consideră că osteoporoza vertebrală poate fi oprită din evoluție cu această schemă de tratament la majoritatea bolnavilor ; aproximativ 25% din aceștia nu răspund la tratament, mai ales dacă se continuă administrarea de corticosteroizi. Preparatul a fost propus și pentru profilaxia osteoporozei cortizonice, mai ales la bolnavii cu PR.

10.5. FLUORURA DE SODIU

Preparate : Fluoretten, Ossin

Fluorura de sodiu este utilizată în tratamentul osteoporozei din 1961, cînd a fost introdusă de Rich și Ensink, plecînd de la observațiile făcute asupra osteoporozei fluorate (81 a, 236). Aceasta este caracterizată prin creșterea densității osului și apariția ocazională de tulburări neurologice, care rezultă din hipertrofia osoasă vertebrală.

Mecanismul fiziologic de acțiune cuprinde creșterea numărului de osteoblaști și stimularea activității acestora, ceea ce duce la formarea unei cantități importante de țesut osteoid. Subliniem afinitatea deosebită a substanței pentru osul axial. Pe termen lung se ajunge însă la o diminuare a mineralizării osoase, ceea ce duce la fragilizarea osului. Datorită acestui fapt pot să survină microfracturi. Din această cauză, este obligatorie asocierea în tratament a calciului, în doze de 1 000—1 500 mg/zi (52 a).

Efectele secundare observate (81 a, 183) sînt de tip gastrointestinal. La circa 22% din bolnavi apar grețuri, durere epigastrică și uneori diaree. La aproximativ 30% sînt descrise dureri articulare sau paraarticulare, care predomină la membrele inferioare ; frecvența lor crește cu vîrsta, iar unii autori le atribuie unei sinovite, tendințe sau aponevrozite plantare, în timp ce alții le consideră expresia fracturilor patologice. Aceste fracturi pot fi datorate osteomalaciei indusă de fluor prin supradozaj sau existenței unei insuficiențe renale cronice, cu scăderea filtrării glomerulare. În total, aproximativ 7% din bolnavi trebuie să întrerupă tratamentul din cauza efectelor secundare.

Schemele terapeutice recomandate se bazează pe administrarea fluorurii de sodiu în doze de 25 mg de 2 ori pe zi, la care se asociază 1 g calciu/zi în două prize. În absența unei carențe evidente de vitamină D

nu pare necesară asocierea acesteia. Tratamentul trebuie continuat aproximativ 2 ani.

Rezultatele terapiei sînt variabile în funcție de statistică; în general, pe termen lung se observă scăderea frecvenței tasărilor vertebrale cu circa 50—60%. Histologic se observă creșterea volumului osos trabecular, datorită stimulării osteoblaștilor. Osul neoformat are structură lamelară. Rămîn unele probleme care nu au primit un răspuns convingător;

— existența unei proporții de circa 25% din bolnavi, care nu răspund la tratamentul cu fluor;

— influența acestui tratament asupra osului cortical.

10.6. ALTE SUBSTANȚE CARE STIMULEAZĂ OSTEOBLAȘTII

În terapeutică au mai fost propuse și alte substanțe, care sînt capabile să stimuleze formarea osoasă, prin stimularea osteoblaștilor (81 a);

- **tiroxina** este capabilă să determine creșterea fenomenelor de remodelare osoasă, dar este greu de utilizat în clinică din cauza fenomenelor secundare;
- **parathormonul** și mai ales fragmentul acestuia, care conține aminoacizii 1—34, produs prin sinteză chimică, poate să determine creșterea volumului trabecular osos;
- **hormonul de creștere,** ale cărui efecte sînt încă controversate;
- **stanozolol,** un derivat steroid cu proprietăți anabolizante (5-alfa-androstano-(3,2)-pirazol-17 beta O), este comercializat sub numele de Stromba (comprimate de 15 mg) sau Strombaject (fiole cu 50 mg). Acționează (224) probabil prin creșterea formării de os, concomitent cu scăderea eliminării urinare de calciu. Avantajul utilizării sale este eficacitatea sigură, atunci cînd este administrat pe termen lung, costul relativ moderat (față de cel al tratamentului cu calcitonină) și posibilitatea administrării perorale. Printre efectele secundare s-au observat creșteri ale transaminazelor serice, edeme, disfonie, scăderea raportului HDL/LDL colesterol. Din cauza acestuia din urmă, medicamentul nu este recomandat pentru profilaxia ostoporozei. În general, se apreciază că raportul global risc/beneficiu este în favoarea sa. Se administrează în doze de 5 mg/zi, pe termen îndelungat.

10.7. TRATAMENTUL SECVENȚIAL AL OSTEOPOROZEI CONFORM SCHEMEI ADFR

Frost propune în 1979 o schemă de tratament pentru osteoporoză, pe care o denumește ADFR. Aceasta pleacă de la conceptul sincronizării activității tuturor unităților multicelulare de remodelaj osos. ADFR înseamnă A = activation, D = Depress, F = Free, R = Repeat. Într-o primă

etapă se administrează un medicament care este capabil să stimuleze formarea și activarea osteoblaștilor ; apoi, se induce deprimarea parțială a activității funcționale a osteoblaștilor, pentru a deprima resorbția osoasă, dar fără a întrerupe relația funcțională dintre aceștia și osteoblaști. În perioada liberă care urmează, formarea osoasă continuă, de asemenea, nemaifiind frenată. Ulterior, ciclul este repetat. Ca activatori pentru formarea și stimularea osteoblaștilor au fost propuși paratohormonul, hormonul de creștere etc. Pentru inhibarea resorbției se utilizează calcitonina și difosfonații.

Una din posibilele aplicații practice ale schemei este realizată de Rasmussen și colab. (citat de 81 a, 183). Autorii administrează permanent 1,5 g fosfat/zi, în ideea de a induce apariția unei hiperpartiroidii secundare moderate, care are rolul de a activa unitățile de remodelaj și de a favoriza activitatea osteoblaștilor. Se administrează apoi calcitonină, 50 unități pe zi, 5 zile pe lună, pentru a inhiba resorbția osteoclastică. Rezultatele clinice pozitive obținute necesită însă confirmări ulterioare, în cursul unor studii mai îndelungate și pe un număr mai mare de bolnavi.

10.8. ESTROGENII

Deși rolul estrogenilor în profilaxia și tratamentul osteoporozei postmenopauzice este sigur stabilit, mecanismul de acțiune al acestora nu este complet elucidat. Se știe că la os nu există receptori pentru estrogeni și se crede că acțiunea lor se exercită indirect, probabil, prin intermediul calcitoninei. La femeile sub tratament cu estrogeni s-a observat creșterea concentrațiilor serice de calcitonină.

Tratamentul cu estrogeni pe termen lung (5—10 ani) necesar în profilaxia și terapia osteoporozei postmenopauzice, este însoțit de riscuri relativ mari, care impun o selecție riguroasă a bolnavilor și precauții ulterioare multiple. Măsurile de precauție și selecție recomandate în prezent sînt următoarele (81 a, 183) :

— determinarea concentrației sangvine de estrogeni sau testul cu progesteron, pentru a putea confirma carența estrogenică ;

— mamografia, frotiul sau citologia din lichidul de aspirat endometrial, pentru a exclude existența unui cancer latent ;

— absența antecedenetelor de cancer de sîn, de mastopatie benignă sau a episoadelor tromboembolice majore ;

— supravegherea clinică ulterioară, în primele 3 luni de tratament și apoi la fiecare 6 luni ;

— repetarea anuală a frotiului, iar la 2 ani, a mamografiei.

Se recomandă utilizarea unui estrogen natural ca estradiolul, care să fie administrat pe cale extradigestivă (percutant), în doza minimă activă și în mod secvențial. Totdeauna se asociază un progestativ sufi-

cient de puternic, în ultimele 15 zile de tratament estrogenic, în fiecare lună. Dintre preparatele hormonale de estrogeni trebuie preferați (183) estrogenii naturali de tip 17-beta estradiol (Estradiol), care nu au acțiuni favorabile asupra lipidelor sangvine, factorilor coagulării sau sistemului renină angiotensină. Atunci cînd sînt disponibile, se preferă administrarea unor preparate pe cale percutanată, ceea ce evită trecerea acestora direct în circulația generală și metabolizarea hepatică. Dezavantajul principal al acestora este legat de variațiile individuale mari ale absorbției. Calea orală are avantajul unei toleranțe superioare. Dintre preparatele de sinteză trebuie ales etinil-estradiolul, ale cărui efecte metabolice nu devin supărătoare decît la doze mari.

Conduita practică a tratamentului constă în administrarea 21—25 zile pe lună a preparatului estrogenic, iar în ultimele 10—12 zile asocierea de progesteron sau progestativ de sinteză.

11. TRATAMENTUL LOCAL INTRAARTICULAR

11.1. GENERALITĂȚI

Există o mare varietate de substanțe medicamentoase care pot fi administrate local, intraarticular. Într-o enumerare succintă, acestea cuprind (170) : corticosteroizii, medicamentele citotoxice (acidul osmic și citostaticele), izotopii radioactivi, antibioticele și tuberculostaticele, anestezicele locale, substanțe care acționează asupra cartilajului (mucopolizaharide și glucozaminoglicani), extracte biologice, inhibitori de enzime proteolitice. Probabil, în multe cazuri, dacă nu în majoritate, scopul principal al administrării acestora este realizarea unei sinoviorteze chimice. În general sinoviorteza chimică este indicată (311) în PR sau în celelalte forme de reumatism inflamator cronic ; nu este aplicată în artroze sau reumatismele metabolice, decît în cazul unor revărsate articulare cronice importante sau recidivante, ori în absența unor indicații chirurgicale.

Prima problemă care vine în discuție este comparația dintre rezultatele sinoviortezei chimice și a sinoviectomiei chirurgicale. În general (400), rezultatele clinice sînt mai bune în cazul sinoviortezei chimice la bolnavii cu durată mică a bolii și cu modificări radiologice minime sau absențe în articulație. Ele sînt mai bune după sinoviectomie la cei cu leziuni radiologice importante. Per global, față de sinoviectomie, sinoviortezele chimice cumulează preferințele bolnavilor, au mai puține efecte secundare sau complicații, pe termen scurt (1/2—1 an) aduc aceeași proporție de beneficii, dar pe termen lung dau o proporție mai mică de ameliorări. Sinoviectomia este considerată ca metoda cea mai eficace de tratament. Totuși, la bolnavii sub 45 de ani, se poate încerca inițial sinoviorteza cu acid osmic, iar după 6 luni, în absența unor rezultate clinice notabile, se poate propune sinoviectomia. La cei peste 45 de ani există posibilitatea alegerii între sinoviorteza chimică sau cea prin radioizotopi ca primă măsură ; dacă una din acestea eșuează, se poate repeta sinoviorteza sau propune sinoviectomia. De asemenea, aceasta din urmă poate fi propusă în cazul recăderilor apărute

la distanță mare după efectuarea sinoviortezei chimice. Concluzii și propuneri similare se găsesc și la alți autori (205). După 2 ani de urmărire, rezultatele sînt sensibil egale între sinoviorteză și sinoviectomie ; după 5 ani, rezultatele sînt semnificativ mai bune după sinoviectomie. Pentru genunchiul reumatoid autorii preferă sinoviortezele la bolnavii peste 40 de ani și în stadiile I—II de boală, iar sinoviectomiile la cei mai tineri și aflați în stadiile I—II—III.

Într-o statistică mare (71), pe mai mult de 1 000 de sinoviorteze, se compară rezultatele obținute după administrarea acidului osmic, cu cele obținute prin radioizotopi. Rezultatele clinice sînt similare ; cele mai bune sînt obținute în stadii precoce de boală (stadiile I—II) și cu leziuni radiologice minime.

Rezumînd datele problemei (301) se poate afirma că principalele indicații ale sinoviortezei medicale sînt reumatismele inflamatorii cronice și mai ales PR, reumatismul psoriazic, spondilartrite, sindromul Reiter. În artroze, condrocalcinoza articulară și osteocondromatosă rezultatele bune sînt obținute în ceva mai puțin de 50% din cazuri și ele constau de obicei în suprimarea temporară a hidartritei cronice sau recurente. Alte indicații posibile sînt artropatia hemofilică și sinovita vilonodulară (după o sinoviectomie inițială cît mai întinsă).

În ceea ce privește alegerea preparatului, se evită sinoviortezele cu radioizotopi la bolnavii sub 45 de ani. În toate cazurile este utilă administrarea unui corticosteroid cu acțiune prelungită, după evacuare cît mai completă a lichidului articular.

În sfîrșit, ca indicație de principiu, este preferabilă recomandarea cît mai precoce pentru efectuarea sinoviortezei, deoarece rezultatele clinice sînt cu atît mai bune, cu cît leziunile radiologice sînt mai puțin exprimate.

11.2. CORTICOSTEROIZII

Administrarea locală sau intraatriculară a corticosteroizilor este avantajoasă pentru că evită, în general, efectele sistemice. În multe situații aceasta este forma de elecție a tratamentului, în altele o posibilitate interesantă de tratament adjuvant. Indicațiile clinice sînt relativ bine precizate (170, 219) :

- pentru tratamentul intraarticular :

— ameliorarea durerii produsă prin mecanism inflamator, atunci cînd acesta este localizată la una sau cîteva articulații. Sînt incluse cazurile de reumatism inflamator, hidartritele cronice, atropatiile cronice posttraumatice, sinovitele secundare din artroze etc.

— tratamentul adjuvant pentru a obține mobilizarea în cazul redorilor articulare (cînd acestea sînt rezultatul unui proces inflamator și mai puțin pentru cele mecanice).

— tratament adjuvant al corectării unor dismorfii articulare ;

• pentru tratamentul local :
— entesiopatii („cotul tenismenilor") ;
— neuropatiile prin compresiune (sindromul de tunel carpian) ;
— tenosinovite ;
— administrarea epidurală în cazul herniei de disc lombare cu compresiune radiculară.

Complicaţiile acestei tehnici de administrare sînt în primul rînd cele infecţioase. Riscul infecţios este apreciat la aproximativ 1/10 000 puncţii articulare. Există două variante clinice : una cu evoluţie clinică netă, cealaltă cu evoluţie torpidă. Datorită consecinţelor articulare dezastruoase, este necesar un diagnostic prompt, urmat de tratament antibiotic conform antibiogramei, aspiraţia regulată a lichidului pentru drenaj. Pentru evitarea infecţiei se recomandă respectarea riguroasă a tuturor regulilor de asepsie şi antisepsie cu ocazia oricărui tip de administrare intraarticulară. În cazul administrărilor repetate de corticosteroizi există riscul producerii de leziuni distructive articulare, care să intereseze fie cartilajul, fie structurile articulare (mai ales tendoane). Au fost citate rupturi tendinoase, hipotrofii sau rupturi musculare, leziuni cutanate etc. În sfîrşit, pot să apară sinovite inflamatorii, declanşate prin fagocitoza microcristalelor de corticosteroizi administraţi.

Contraindicaţiile sînt relativ limitate şi bine precizate. Este vorba despre artropatiile infecţioase sau de prezenţa unui focar de infecţie în apropierea articulaţiei care urmează să fie tratată. Se contraindică administrarea corticosteroizilor în artroze, cu excepţia situaţiilor în care apar sinovite reacţionale secundare. Trebuie evitată administrarea lor în apropierea sau în interiorul marilor tendoane, mai ales cînd acestea sînt suprasolicitate, din cauza riscului de leziuni mecanice sau rupturi ale acestora. Se contraindică tratamentul intraarticular în cursul administrării de anticoagulante, din cauza posibilităţii producerii unei hemartroze. Este evident că repetarea prea frecventă a administrării de corticosteroizi poate echivala cu o corticoterapie pe cale generală, cu toate riscurile acesteia.

Gama preparatelor care pot fi utilizate este largă. Ea cuprinde prednisolonul, hidrocortizonul şi preparatele de corticosteroizi recente, cu efect îndelungat. Majoritatea acestor preparate conţin 20 mg prednison pe ml de soluţie, sau echivalentul său pentru celelalte preparate. Se recomandă 0,5—1,0 ml pentru articulaţiile mici şi medii şi 2 ml pentru cele mari. În general, efectele clinice cele mai bune se obţin după prima administrare. Una din condiţiile de eficacitate este evacuarea cît mai completă a revărsatului articular. Repetarea administrării intraarticulare se face la intervale variate în funcţie de tipul preparatului utilizat şi de afecţiunea tratată. Într-un studiu asupra efectelor administrării de corticosteroizi (107) rezultatele acesteia sînt studiate prin tehnici radioizotopice şi de termografie cutanată. Pe această bază se elaborează recomandări pentru spaţierea în timp a administrării intraar-

ticulare (pentru genunchi). Deși sînt elaborate pe baze obiective, le considerăm ceva mai mari decît nevoile practicii :

— triamcinolon hexacetonid	20—40 mg	la 14 săptămîni
— triamcinolon acetonid	20 mg	la 12 săptămîni
— prednisolon	20 mg	la 12 săptămîni
— metilprednisolon	40 mg	la 11 săptămîni
— hidrocortizon acetat	50 mg	la 6 săptămîni

11.3. ACIDUL OSMIC

Adevărata sinoviorteză chimică este realizată potrivit opiniei majorității autorilor prin administrarea acidului osmic (tetraoxidul de osmiu, OsO_4) în soluție 1%. Este singura metodă utilizabilă la bolnavii sub 45 de ani, la care este contraindicată folosirea izotopilor radioactivi. Poate fi aplicată în orice articulații, cu excepția celor digitale ; totuși, de obicei, se preferă folosirea sa în cazul șoldului și al genunchiului, în articulațiile mai mici existînd pericolul refulării cutanate de substanță și respectiv, al necrozelor secundare.

Histologic, după administrarea acidului osmic se produce o necroză celulară extinsă, urmată de fenomene de scleroză tisulară și apariția unei noi sinoviale, în care persistă un grad mai mic de inflamație.

Clinic se utilizează soluția 1%, de obicei în doză de 10 ml (10 mg) pentru genunchiul adult. Din cauza durerii care apare la administrare, se asociază un anestezic local. Pentru a preveni reacțiile inflamatoare secundare, se asociază un corticosteroid. Se recomandă repausul absolut al articulației tratate, timp de 3 zile.

Efectele secundare observate sînt de mică importanță. La animal au fost descrise leziuni de tip necrotic ale cartilajului articular. La iepuri în perioada de creștere apar efecte negative asupra osteogenezei. Acest tip de acțiuni sînt puțin sau de loc observate la om. Unii autori (170) contraindică totuși administrarea preparatului înaintea terminării perioadei de creștere. Alții (391) consideră că poate fi administrat în siguranță la copii, cu condiția adaptării posologiei la vîrstă și volumul articulației.

Acidul osmic se absoarbe din articulație pe cale limfatică, în majoritate în primele cîteva zile ; o parte este însă persistentă și, fiind radioopacă, poate fi observată pe radiografii. Urmează apoi eliminarea din organism pe cale renală, datorită căreia apar fenomene tranzitorii de iritație renală. Acestea se manifestă prin proteinurie și hematurie, întîlnite la 22%, și respectiv 11% din cei tratați, în prima zi, dar care dispar aproximativ în ziua a cincea (70). Alți autori afirmă că proporția modificărilor urinare tranzitorii este mai mare, putînd atinge 80% (399).

în primele zile după administrare se pot întîlni reacţii febrile. Fenomenele inflamatoare şi dureroase locale au o durată medie de 12—72 de ore şi apar cu o frecvenţă de circa 15%.

Rezultatele tratamentului cu acid osmic variază în funcţie de tipul afecţiunii. Rezultatele cele mai bune se obţin în PR şi în spondilartrite. Rezultatele clinice mai slabe sînt observate în sinovitele secundare din artroze. Rezultatele sînt cu atît mai bune, cu cît leziunile radiologice preexistente sînt de intensitate mai mică. În statisticile mari (399), rezultatele bune iniţiale ating 60%. O dată cu trecerea timpului au tendinţa să scadă ; după 3 ani ating 46%, la 4 ani 34%, la 5 ani 22%. În schimb, dacă leziunile radiologice sînt pronunţate, în primul an rezultatele clinice bune sînt de numai 15%, şi respectiv 0% după 3 ani.

Proporţii similare, de circa 60% rezultate bune imediate în hidartritele de genunchi din reumatismele inflamatoare sînt observate şi în alte studii (28). De asemenea, sînt comunicate rezultate similare în coxitele din poliartrite reumatoide şi din spondilartrite (20).

11.4. ALTE POSIBILITĂŢI DE REALIZARE ALE SINOVIORTEZEI CHIMICE

Au mai fost propuse pentru realizarea sinoviortezei chimice, moruatul de sodiu, rifampicina, substanţele citostatice, urokinaza.

Utilizarea moruatului de sodiu (vericocid, fiole de 3 ml cu 150 mg moruat de sodiu) constituie o metodă propusă de Niculescu şi reluată şi de alţi autori. Se administrează 4,5—6 ml din soluţia 5% pentru genunchi ; administrarea se face cu anestezie locală prealabilă. Apare o reacţie inflamatoare locală deosebit de intensă, care durează 36—48 de ore şi care necesită aplicarea locală de gheaţă şi administrarea de analgezice, eventual de opiacee. Se observă reacţii febrile generale, creşterea VSH, leucocitoză etc. Rezultatele clinice cele mai bune (164) se obţin atunci cînd predomină fenomenele exsudative intense, iar leziunile distructive articulare sînt minime. Avantajele metodei sînt posibilitatea repetării ei la nevoie, necesitatea unei spitalizări mai scurte decît în cazul sinoviectomiei şi posibilitatea aplicării în artrita cronică juvenilă (165, 263).

Rifampicina a fost utilizată în administrare intraarticulară şi uneori, paraarticulară, în mîna reumatoidă (66), în doze de 10 mg pentru articulaţiile mici, 40—50 mg pentru cele radiocarpiene sau radioulnare. Numărul de infiltraţii pentru o articulaţie dată a variat între 3 şi 9, iar durata tratamentului între 1,5 şi 5 luni. Efectele secundare sînt minime şi constau în durere intensă la locul administrării, în primele minute sau zeci de minute şi uneori fenomene inflamatoare locale. Rezultatele clinice bune se pot menţine la distanţă, în timp, după terminarea tratamentului. Efectele clinice, similare sînt observate şi în cazul genunchiului reumatoid (121) sau în artrita cronică juvenilă (67).

Autorii japonezi (427) au folosit în același scop urokinaza în doze de 6 000 de unități (pentru genunchi) administrate la interval de o săptămînă ; la aproximativ jumătate din bolnavii tratați se observă dispariția exsudatului după 1—3 administrări. Nu au fost observate fenomene secundare. Tratamentul poate fi repetat în cazul recidivei fenomenelor articulare.

În sfîrșit, trebuie menționată administrarea intraarticulară a agenților citostatici (170). Din aceștia, cei mai utilizați au fost girostanul, ciclofosfamida, metotrexatul etc. dar au fost părăsiți în mare măsură, din cauza efectelor clinice secundare.

Izotopii radioactivi sînt o alternativă utilă și interesantă pentru realizare sinoviortezei medicale. Utilizarea lor impune respectarea unor măsuri speciale, este rezervată unor cadre specializate în această direcție și depășește cadrul clinic obișnuit, și deci, al lucrării de față.

BIBLIOGRAFIE

Am utilizat următoarele prescurtări, pentru economie de spațiu :

— XV ILAR/1981-XV[e] Congrès international de rhumatologie, Paris, 21—27-VI-1981. Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires, 1981, numéro spécial, juin.

— V CLR — V Congrès Latin de rhumatologie, 4—7 ottobre 1982, Firenze, Reumatismo, 1982, ottobre, numero speciale.

— X ECR/1983 — X Congrès européen de rhumatologie, Moscou, june 26—july 3 1983.

— XI ECR/1 — XI-th European Congress of Rheumatology, Athens, Greece, 1987. Proceedings of the plenary lectures and round tables discussions.

— XI ECR/2 — XI-th European Congress of Rheumatology, Athens, Greece, 1987. Clinical and experimental Rheumatology, 1987, 5, nr. S-2, supplemental issue.

1. ABRAMSON SR., EDELSON H., KAPLAN H. și colab. — The neutrophil in rheumatoid arthritis ; its role and the inhibition of its action by non-steroidal antiinflamatory drugs. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1983, 3 XIII, 1, suppl. 1, p. 148—153.
2. ABRAMSON SR. — Beyond cyclooxigenase ; effects on neutrophils key NSAID mechanism. Current rheumatology 1987, p. 3—4.
3. ACMAN M. I., YEKIN O., AKYOKUS A. și colab — The effect of sulphasalazine on neutrophile monocyte and lymphocyte chemotaxis in rheumatoid arthritis. XI ECR/2 P 257.
4. * * * — Acute pain ; advances in the therapy. Proceedings of a symposium held in association with 67-th annual clinical congress of the American college of surgeons, San Francisco, California, oct. 11, 1981.
5. ALEXANDRE C., CHAPPARD D., PRADES B. și colab. — Utilisation du phosphore et de la calcitonine dans le traitement de l'ostéoporose d'involution. Revue du rhumatisme 1988, 55, 3, 222.
6. ALKYOL M. S., THOMPSON M., KERR D. N. S. — Renal function after prolonged, heavy consumption of aspirin for rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 1 029.
7. ALTMAN R. D., COLLINS B. L. — Long term therapy of Paget disease of bone with disodium etidronate. XV—ILAR/1981, 1 306.
8. AMOS R. S., WALKER D. J. — Les manipulations immunologiques dans la polyarthrite rhumatoïde. Eular Bulletin 1985, XIV, 1, p. 17—24.
9. ANANCHEVKOVA V. G., KRUKUNOV V. P., ISMUHAMETOV A. A. și colab. — The possibility of hemabsorbtion in the combined treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erytematosus. X—ECR/1983, 688.
10. ANDREASEN P. B. — Clinically important interactions between non steroidal anti-inflammatory drugs and other drugs. In 366, p. 71—77.

11. ANGELINI M., LUCCACCIONI S., CARRABBA M. şi colab. — Hyaluronic acid versus orgotein intraarticular treatment in patietns with gonarthrosis. XI—ECR/2, p. 193.
12. * * * — Answering the therapeutic dilemma. Redefining NSAID effectiveness Proceedings of a symposium held nov. 17, 1986, Buenos Aires, Argentina.
13. * * * — Aspects of experimental and clinical drug treatment for rheumatic diseases. Eular Symposium Review, nov. 1985.
14. ASTALDI A., AMBANELLI U., BARBIERI U. şi colab. — Auranofin versus D-penicillamine in rheumatoid arthritis; a multicenter controlled trials. X—ECR/1982, 1 198.
15. * * * — Auranofin. A new dimension in the treatment of rheumatoid arthritis. 5-th Seapal Congress of Rheumatology, january 26, 1984.
16. AVOUAC B. — The different forms of administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs. In 366, p. 63—70.
17. BACH G. L. — Azapropazone. Clinical aspects. Rheuma-Forum, 1987, special issue 2, p. 25—51.
18. BADURSKI J., ROGOWSKI F., WESPACHOWSKA I. şi colab. — Therapeutic use of calcitonin in concomitent diseases of the joints and stomach. XI ECR/2, F 247.
19. BARBIERI P., CIOMPI M. L., MAZZONI M. R. şi colab. — Tiopronin therapy in palindromic rheumatism. XV—ILAR/1981, 0302.
19a. BARBIERI P., PUSIELLO C., SPAGGNOLI G. C. şi colab. — Spontaneous and interferon induced natural killer activity in rheumatoid arthritis during cloroquine treatment. X—ECR/1983, 1 218.
20. BARD H., HAEMANDIN C., ELALOUF C. şi colab. — Traitement des coxites, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite par synoviorthèse à l'acide osmique. XV—ILAR/1981, 0196.
21. BARDIN TH., DRYLL A., DEBEYRE H. şi colab. — HLA system and side effects in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0171.
22. BARDIN TH. — Du nouveau dans les mécanismes de l'inflammation à microcristaus. Eular Bulletin 1985, XIV, 1, p. 14—16.
23. BARTHOLOMEW L. E., RYNES R. E. — Use of antimalarial drugs in rheumatoid arthritis; guidelines for ocular safety. International Medicine 1982, march.
24. BARTOLUSSI F., MIONI E., OSTUNI F. A. şi colab. — Effeti din due differenti regimi posologici di D-penicillamina nel trattamento dell'artrite reumatoide. V—CLR/1982, 31.
25. BAUER R., KERCHBAUMER F. — Comparative follow-up of synovectomy and synoviorthesis. X—ECR/1983, 818.
26. BAYEGAN F., DONATCHI F., CHAMS M. şi colab. — Cyclophosphamide in Behçet's syndrome. X—ECR/1983, 364.
27. BEAVER W. T. (chairman) — Proceedings of the international symposium on Diflunisal, Amsterdam, may 2, 1980.
28. BERANECK L., CROUZET J. — Synoviorthèses à l'acide osmique; 50 cas. XV-ILAR/1981, 0195.
29. BEHN A. R., PERERA T., MILES A. B. — Polimyalgia rheumatica and corticosteroides; how much for how long? XV—ILAR/1981, 0281.
30. BERRY H., BLOOM B. — The current status of tiaprofenic acid. X—ECR/1983, 579.
31. BERRY H. — Incidence of minor toxicity. In 200, p. 58—68.
32. BIANCHI P., De SILVESTRO G., XANSA L. şi colab. — Variazioni sieriche dell'acido sialico legato ai lipidi nel'artrite reumatoide prima e dopo terapie V—CLR/1982, 23.
33. BIANCHI R., SALMAGGI C., BALDINI V. şi colab. — Neuromuscular transmission defect; a new colchicine-induced side effect. XI—ECR/2, P 383.
34. BIEHL G. — The treatment of tendopathia, insertion tendopathies, bursitis and sport injuries with superoxiddismutase. X—ECR/1983, 547.

35. BIJVOET O. L. M., FRIJLINK W. B., BEITSMA P. H. şi colab. — Cell interactions in bone remodelling and inflammation ; a target for biphosphonates ? XV—ILAR/1981, 1 309.
36. BINZUS G., HEINRICHS K. — Efficacy of Froben versus indomethacin in RA and ASp in correlation to age and disease duration (double-blind trial). X—ECR/1983, 617.
37. BLONDEL A. M. — A new therapeutic alternative in the treatment of arthrosis. Administration of Cibacalcin through the mesotherapeutic way, XI—ECR/2, P 460.
38. BLOTMAN F., BONNEL F., BOLDET P. şi colab — Evidence for abnormal 25-hydroxyvitamine-D metabolism as a factor for corticosteroid induced hipocalcemia. XV—ILAR/1981, 1 355.
39. BLUMBERGER W. — Clinical trials of the percutaneous antirheumatic etofenamate (synopsis). In 111, p. 78—88.
40. BOERBOOMS A. M. TH., RAYMAKERS R. A. P., PUTTE VAN DE L. B. A. — Plasmapheresis in rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 696.
41. BOLOŞIU H. D., DUŢU AL. — Low dosage D-penicillamine regimen in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0105.
42. BOLOŞIU H. D. — Metode neconvenţionale de tratament în PR. În 437, p. 38—40.
43. BORRACHERO C., BANARES A., BORRACHERO J. — Droxicam (new NSAID) ; tolerance and steady-state in healthy volunteers, XI—ECR/2, F 141.
44. BOSSICA D., DI MATTEO L., VASILE P. şi colab. — Il Flurbiprofen nel trattamento delle reumartropatie. V—CLR/1982, 32.
45. BOUVIER M., NOEL E., TEBIB J. G. şi colab. — Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par l'Auranofin (Ridauran). Revue du Rhumatisme 1988, 55, 3, 168.
46. BOUVIER M., TEBIB J. G., COLSON F. şi colab. — Le traitement de la polyarthrite rhumatoide par la salazopyrine. Revue du Rhumatisme 1988, 55, 3, 164.
47. BOZANO B. F., MEUS F. M., GALLO V. şi colab. — L'N-acetil-idrossiprolina (NAIP) nel trattamento dell'osteoartrosi. Studio long term a confronto con AINS. V—CLR/1982, 33.
48. BOSCH C. M., ENGELMANN E. P. — Long term observations in 120 patients treated with levamisole for rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 150.
49. BOZMANSKY K., TRNAVSKY K. — Benzbromaron in the treatment of gout. XV—ILAR/1981, 1 353.
50. BOZMANSKY K., TRNAVSKY K., PULLMAN R. — Tienilic acid in the treatment of gout. X—ECR/1983, 516.
51. BOZSOKY S., ZAHUMENSKY Z. — Proglumetacin for the maintenance therapy of rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 573.
52. BRINDLEY D. — Endoscopy controlled study of the safety of nabumetone versus naproxen in arthritis therapy. XI—ECR/2, P. 350.
52a. BRIANÇON D., QUILLET P., DUPLAN B. şi colab. — Comparative pharmacocinetic study of fluoride after administration of sodium fluoride alone and in combination with calcium among 12 healthy volunteers. XI—ECR/2, F 249.
53. BRÜHL W. SWIERCZYNSKA Z., CYGLER B. — The effect of D-penicillamine and pyrithioxine treatment on clinical and immunological activity in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0112.
54. BRUNE K. — Percutaneous antirheumatic therapy ; a reappraisal. XI—ECR/1, p. 348—349.
55. BRUNE K., DIETZEL K., NÜRNBERG B. — Recent insight into the mechanism of gastrointestinal tract ulceration. European J. of Rheumat. and Inflamm. 1987, 9, 2, 8—14.
56. BRUNE K. — Clinical relevance of pharmacokinetics. European J. of Rheumat. and Inflamm. 1987, 8, 1, 71—85.
57. BUNCH T. W., O'DUFFY J. D., TOMPKINS R. B. şi colab. — Controlled study of hydroxichloroquine and penicillamine singly and in combination on the treatment of RA. XV—ILAR/1981, 0113.

58. BUSCH U., SCHMIDT J. — Farmacocinetic properties of Meloxicam, a new NSAID, in different species. XI—ECR/2, P 145.
59. BUSSON M. — The proving of ibuprofen. Rheumatology in practice, 1982, february.
60. CALAMUSSI V., CIOMPI M. L. — Dose-related side effects of tiopronin in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0141.
61. CALIN A. — Etodolac ; A review of worldwide clinical results. In 12, p. 35—40.
62. CALIN A. — Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the classical arthritides ; focus on five years of piroxicam. European J. of Rheumat. and Inflamm. 1987, 8, 1, 24—27.
63. CARCASSI U., IBBA G., URAS R. și colab. — Effect of chrysotherapy on immunological parameters of patients with rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0176.
64. CARCASSI U., IBBA G., URAS R. și colab. — Immunological parameters of rheumatoid arthritis patients in continous long term chrysotherapy. New data. X—ECR/1983, 638.
65. CARLIN G., SMEDEGARD G., AHMAN H. — Effect of sulphasalazine and indomethacin on superoxid secretion by PMN leukocytes. XI—ECR/2, P 286.
66. CARUSO I., MONTRONE F., FUMAGALLE M. și colab. — Rifamicin SV locally injected in small joints of rheumatoid hands ; an alternative way of treatment of rhematoid arthritis. XV—ILAR/1981, 0203.
67. CARUSO I., MONTRONE F., SANTANDREA S. și colab. — Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with intraarticular rifamicin SV. A 2 years follow-up. XI—ECR/2, F 45.
68. CATS A., DIJKMANS B.A.C. — Cyclosporine and autoimmune diseases. XI—ECR/1, p. 296—299.
69. CHALES G., PAWLOTSKY Y., GUEGEN M. și colab. — Déterminants HLA-DR et effets indésirables des sels d'or et de la D-pénicillamine dans la polyarthrite rhumatoïde. V—CLR/1982, 51.
70. CHÉRIÉ-LIGNIÈRE, G.M.M., FAVALLI E., GIOVANINI G. și colab. — Alterazioni tranzitorie urinarie nei pazienti sottoposti a sinovialisi chemica con acido osmico. V—CLR/1982, 53.
71. CHÉRIÉ-LIGNIÈRE G., COLOMBO B., GIOVANINI G. și colab. — Medical synovectomy in rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 323.
71a. CHÉRIÉ-LIGNIÈRE G., BIANCHI M. G., D'AMATO L. M. — Retinal damage evaluation in 47 rheumatoid patients treated with synthetic antimalarial drugs. XV—ILAR/1981, 0155.
72. CHEVALLARD M., VENEGONI C. A., CRIPPA A. și colab. — Captopril in the treatment of refractory rheumatoid arthritis ; preliminary report. XI—ECR/2, P 174.
73. CHLOUD K. — Drug therapy for rheumatic diseases involving soft tissues. In 111, p. 55—61.
74. CHLOUD K. — La pyramide des antirhumatismaux. Eular Bulletin 1986, XIII, 3, 83.
75. CHLOUD K. — Percutaneous non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) therapy with particular reference to pharmacokinetics factors. Eular Bulletin 1987, XVI, 2, 40—43.
76. CHLOUD K. — An open pilot study of CPH-82 in the management of severe rheumatoid arthritis. XI—ECR/2, F 172.
77. CHRISTIE TH. — Etodolac ; overall safety profile. In 12 p. 26—34.
78. CIOBANU V., BOLOȘIU H. D. — Poliartrita reumatoidă. Edit. Academiei R.S.R., București, 1983.
79. CIOBANU V., POPESCU E. — Bazele etiopatogenetice ale terapiei imunosupresoare în reumatismele inflamatoare cronice. În 437, p. 1—3.
80. CIORĂNESCU ECATERINA — Medicamente de sinteză. Ed. a II-a, Edit. Tehnică, București, 1966.
81. COHEN A. S., LUBINOW A., KAYNE H. și colab. — Colchicine therapy in primary amiloidosis. XV—ILAR/1981, 1771.

81a. COHEN J., MARTIN J. L. — Ménopause et ostéoporose. Editions Sandoz, 1987.
82. CONSOLI G., DIMATTEO L., BOSSICA D. şi colab. — Immunotherapy of rheumatoid arthritis with triethylphosphine gold. X—ECR/1983, 637.
83. COPONE M., ZORZIN L., BIAGIOTTI I. şi colab. — Terapia dell'artrite reumatoide con D-penicillamine; antigen HLA fattori de rischio. V—CLR/1982, 42.
84. CORKE C. F., GAL V., HUSKISSON E. C. — Regulation of T cells subsets in rheumatoid arthritis by a single dose of the new immunomodulator CP-48810. X—ECR/1983, 663.
85. COURÈ J. M., CLOUGH J. D., KRAKAUER R. S. — Treatment of the acute flare of rheumatoid arthritis; intravenous nitrogen moustard versus intravenous methylprednisolone pulse. XV—ILAR/1981, 0130.
86. CORVETTA A., DELLA BITTA R., ROMAGNOLETTI F. şi colab. — High dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with lupus encephalitis; report of two cases. XI—ECR/2, p 178.
87. COWALINSKY J. M., MORENO J. V., BARCELLO P. şi colab — Tratamiento de la enfermedad de Paget con diphosfonatos (EHDP). V—CLR/1982, 65.
88. CRISTOFIDIS N. — Pharmacology and mechanism of action of methotrexat. XI—ECR/1, 284—287.
89. CROOK P. R., WILLIS J. V., KENDALL M. J. — The Plasma profile of diclofenac sodium in active rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 1 020.
90. CUNNINGHAM T., BARRACLOUGH D., STOCKMAN A. şi colab. — Microscopic haematuria in patients with RA on D-penicillamine. XV—ILAR/1981. 0116.
91. CUPARENCU B. (sub redacţia) — Farmacologia pentru medici. Volumul I. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
92. CURKOVIC B., DOMLJAN Z., PUCAR I. şi colab. — Local application of Peroxinorm in humeralo-scapular periarthritis. Double blind trial of Peroxinorm in comparison with methylprednisolon. XI—ECR/2, F 424.
93. DAINOTTO P., DONATTI F., LINI I. şi colab. — Densitometric evaluation of salmon calcitonin on senile and postmenopausal osteoporosis. XI—ECR/2. F 246.
94. D'AMORRE M., CARROZZA M., CANTATORI F. P. şi colab. — Il 25 (OH)-D_3 plasmatico in alcuni soggetti affetti da morbo di Paget in trattamiento con difosfonato a basso dosagio. V—CLR, 1982, 75.
95. DANISCHER G., MOLLER-MADSEN B., TARP U. —Lysosomal localization of gold salt in organs from rats treated with aurothic compound, X—ECR/1983, 1 205.
96. DAPICA P. F., PENA J., MARINO J. şi colab. — Penicillamine therapy, adverse reactions of two schedules. XV—ILAR/1981, 0115.
97. DAVIES P., MILLER C. — Effects of gold salts on polymorphonuclear leucocyte function. XV—ILAR/1981, 0183.
98. DEBIAIS F., AZAIS I., BOIFFORD D. şi colab. — Traitment de la polyarthrite rhumatoïde par la salazopyrine : à propos de 23 cas. Revue du Rhumatisme, 1988, 55, 3, 165.
99. DE CATERINA R., BERTOLUCCI D., MICHELASSI C. şi colab. — Platelet function in goutty patients during allopurinol and probenecid treatment. X—ECR/1983, 514.
100. DEICHER H. — Les associations aux citostatiques (immunosupresseurs) Eular Bulletin 1981, X, 2, 38—41.
101. DEJICA D., SZEGLI I., HEROLD A. şi colab. — Local treatment with Epurox (superoxiddismutaze and catalase of human origin) in the chronic inflammatory and degenerative rhumatisme. XI—ECR/2, P. 199.
102. DELLI GATTI I., FIOCCHI O., TOBELLINI G. şi colab. — Haemodialysis in the treatment of psoriatic arthritis and poliamine levels in the blood. X—ECR/1983, 690.
103. DELMAS R. D. — La prévention des ostéoporoses en 1988. Revue du rhumatisme 1988, 55, 3, 219.

104. DELRIEU F., FERRAND B., AMOR B. — Étude préliminaire de la L-Méthionine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 1988, 55, 3, 161.
105. DEL ROSSO M., FIBBI G., PUCCI M. și colab. — Plasminogen activators and tiaprofenic acid in inflamation; preliminary results. XI—ECR/2, F 444.
106. DEQUEQUER J., VERSTRATEN A., GEUSENS P. și colab. — Prophylaxis of osteoporosis in rheumatoid arthritis: long term effect of 1-alfa-hydroxyvitamine D alone or in combination with fluor of lynestrol. XI—ECR/1, 208—209.
107. DE SILVA M., SALSBURY R., HAZLEMAN B. C. și colab. — Intra-articular steroid therapy in the rheumatic diseases; a clinical, radioisotopic and thermographic comparison for five steroid esters. XV—ILAR/1981, 0198.
108. DEUXCHAINES C. NOGANT — La Calcitonine dans le traitement de la maladie de Paget. Triangle 1984, XXIV, 1—2, 49—73.
109. DEVOGELAER J. P., HUAUX J. P., DEUXCHAINES C. N. — Can corticosteroid induced osteoporosis be cured by sodium fluorid therapy plus calcium supplements'? XI—ECR/1, 214—216.
110. DEVOGELAER J. P., HUAUX J. P., DUFOUR J. P. și colab — The effect of small equivalent doses of deflazocort and prednisone on the bone mineral content in the lumbar spine in male patients with rheumatoid arthritis. XI—ECR/2, F 153.
111. * * * — Diagnostic and therapeutic aspects of soft tissue disease. International symposium on Etofenamat, Lucerne, 7—9 may 1981. Pharm. and Medical Inform, Verlags, GmbH, Frankfurt/M. Zürich, 1982.
112. DI MATTEO L., D'INCECO V., BOSICA D. și colab. — Plasma concentration of antiinflammatory drugs and beta-endorphine. X—ECR/1983, 557.
113. DI MATTEO L., CONCOLI G. — Osteoporosi „reumatiche" e calcitonina. V—CLR/1982, 81.
114. DJILAS D. — Double blind comparative study of therapeutic effect with ibuprofen cream 5% and phenylbutazone ointement 5% in patients with extraarticular rheumatism. XI—ECR/2, P. 245.
115. DMITRIEV A. A., IVANOVA M. M., PETROVA G. H. și colab. — Haemabsorbtion in rheumatic disease. X—ECR/1981, 607.
116. DOEPFNER W. E. H. — Effets pharmacologiques de la calcitonine. Triangle, 1984, XXIV, 1—2, 1.32.
117. DOHERTY S. M., PALFERMAN T. G., KIND P. R. M. și colab. — A comparative evaluation of renal tubular toxicity by urinary NAG levels in rheumatoid patients on Fenclofenac, Propionic acid derivates and myocrisin. XV—ILAR/1981, 406.
118. DONATCHI F., BAYEGAN F., CHAMS H. și colab. — Levamisol in the treatment of Behcet's disease, X—ECR/1983, 363.
119. DOUGADOS M., MÉRY CH., DARDENNE M. și colab. — Effect of nonathymulin in rheumatoid arthritis. XI—ECR/338—341.
119a. DUMITRIU C. G., ZEANĂ C. — Corticoterapia în medicina internă. Editura Medicală, București, 1976.
120. DOURY P., PATHIN S., EULRY F. și colab. — Résultats préliminaires du traitement de la maladie de Horton et de la pseudopolyarthrite rhyzomélique par la Dapsone. V—CLR/1982, 85.
121. DOVIGO L., SCARAMELLI M., CORAZZO G. și colab. — Le traitement du genou rhumatoïde par injection de rifamycine SV. XV—ILAR/1981, 202.
122. DRAGOMIR NAGHIU MALVINA, STOIA I. — Brufenul în tratamentul reumatismelor asociate cu afecțiuni virale. Current Medical Research and Oppinion 1975, 3, 8, 584—594.
123. DROSOS A. A., MOUTSOPOULOS H. M. — Cyclosporine A in primary Sjögren syndrome. XI—ECR/1, 302—304.
124. DUBROVINA N. A., MITEREV YU. G., SKACILOVA M. N. și colab. — Gravitation surgery of blood in treatment of rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 697.

125. DUNKY A., EBERL R., FENNER H. şi colab. — Transsynovial kinetics of bifenylacetic acid and its precursors following Fenbufen treatment. X—ECR/1983, 612.
126. DUNN M. J., STILLMAN M. T. — Nonsteroidal antiinflamatory drug and renal function. Clinical viewpoints nr. 2, Merck. Sharp and Dohme Editors.
127. DUNN E. C., MATHINGLY S., ROBINSON W. M. — Chrysotherapy in palindromic rheumatism. XV—ILAR/1981, 249.
128. DVORNIK D. M., LEE D. K. H. — The pharmacology of Etodolac; selective sparring of cytoprotective prostaglandins. In 12, pp. 12—19.
129. ECKENBERGER H. P. — The therapy of ostheoarthritis of knee with Arteparon. Rheuma-Medizin, 1983, 5, 2, 32—40.
130. ECKENBERGER H. P. — The therapy of gonarthrosis with Arteparon. X—ECR/1983, 707.
131. ECKENBERGER H. P. — Rationale and results of transcutaneous rheumatism therapy with an ointement containing flufenamic acid. XI—ECR/2, p. 420.
132. EHRENFELD M., ZYLBER K. E., LEVY M. şi colab. — Plasma colchicine concentration in patients with recurrent polyserositis (familial Mediteraneean fever) on long term prophylaxis. XV—ILAR/1981, 304.
133. EMANUELI A., VIARO D. — Farmacosurveglianza su îndoprofene fialoidi e compresse (raporto preliminare). V—CLR/1982, 87.
134. EMERY P. — The genetic bais for drug metabolism. XI—ECR/1, 124—127.
135. EMMERSON B. T. — Drug used in the control of gout. In 199, pp. 110—123.
136. ENGELHARDT A. — Meloxicam-A potent inhibitor of adjuvant arthritis in rat. XI—ECR/2, P 144.
137. * * * — Epurox (Superoxiddismutază+catalază) utilizat în tratamentul componentelor inflamatorii din diferite boli. Institutul Cantacuzino, Bucureşti, 1987.
138. ERNST E. — Steroids reduce complement activation in rheumatoid arthritis in a dose related manner. XI—ECR/2, P 551.
139. ESKIYURT N., DILSEN A., ALPETKIN E. — Calcitonin in the treatment of algodistrophy. X—ECR/1983, 560.
140. FAHMY Z. — Long term treatment of rheumatoid arthritis with thymopoietin (TP 5). XI—ECR/2, P 173.
141. FAMEY J. P. — Pharmacological models. Eular-Monograph serias nr. 1, 1978, pp. 16—280.
142. FANN A., RUBIN L., KARASIK I. şi colab. — Treatment of refractory rheumatoid arthritis with levamisol, X—ECR/1983, 664.
143. FANTINI F., ZANONI C., GERIONI C. şi colab. — Changes in lymphocyte subsets after steroid pulse therapy. X—ECR/1983, 631.
144. FARR M., SCOTT C. G. I., BACON P. A. — Side effect profile of 2000 patients with inflammatory arthritides treated with sulphasalazine. Drugs 1986, 32, suppl. 1, 49—53.
144a. FARR M., KITAS G., BACON P. A. — Sulphasalazine in rheumatoid arthritis; combinate therapy with D-penicillamine or sodium aurotiomalate. XI—ECR/2, P 450.
145. FASHING U., EBERL R. — Treatment of acute gout with intramuscular indomethacin. A controlled clinically study. X—ECR/1983, 517.
146. FASHING U. — Hypouricemic action of Diflunisal. XI—ECR/2, P 374.
147. FEITELENICH J., MORDUCHOWICZ N., FEITELENICH R. O. şi colab. — L'histidine. Investigation of doses in rheumatoid arthritis. Orthomolecular experience in 36 patients during 8 months Postmedication placebo. XI — ECR/2, F 167.
148. FELLMAN N. — Azapropazone. Introduction and survey. Rheuma-Forum special issue, 1987, 2, 5—11.
149. FENNER H. — Risque de la thérapie. Réaction cutanées imputables aux antiinflammatoires non-stéroïdiens. Eular Bulletin 1986, XV, 3, 92—97.
150. FENNER H. — Future trends in NSAID therapy. In 167, f. 9.

151. FENNER H. — Comparative biochemical pharmacology of oxicams, European J. of Rheumat. and Inflamm., 1987, 8, 2, 3—7.
152. FERNANDEZ D. P., FERNANDEZ D. A., MORILLAS L. L. şi colab. — Double blind comparative study of indomethacin versus glucamethacin. X—ECR/1983, 573.
153. FERNANDEZ L., VERGANI D., DAVIES E. şi colab. — Does penicillamine transforme rheumatoid disease to lupus like syndrome? XV—ILAR/1981, 417.
154. FERNANDEZ L., BEER T. C., NICOL F. E. — Is the clinical efficacy of non-steroidal drugs related to their half life? A study with tiaprofenic acid in RA. X—ECR/1983, 580.
155. FEUTREN G., BACH J. F. — Cyclosporine in systemic lupus erythematosus. XI—ECR/1, 308—311.
156. FILIPAVCINTE R. A., MATULIS A. A. — Influence of immuno-regulators on interferon contents on the blood serum of patients with rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 668.
157. FITZGERALD O., HANLY J., MOLONY J. şi colab. — Methotrexate therapy in intractable rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 656.
158. FLEISCH H. — Diphosphonates: mode of action. XV—ILAR/1981, 1 304.
159. FLOUVAT B. — Pharmacologic properties and pharmacokinetic pattern of piroxicam, a new antiinflammatory agent. Symposium proceedings, june 1981, Paris, p. 115.
160. FORD P. M., DWASH I. L., GILES A. R. şi colab. — Plasmapheresis therapy in rheumatoid arthritis; a controlled double blind crossover trial. X—ECR/1983, 694.
161. FOSTIROPOULOS G., HAPPOS I., MARKETOS G. — Hypocomplementia in gold toxicity, XV—ILAR/1981, 172.
162. FOWLER P. D. — Major toxic reactions asociated with NSAID. In 200, p. 41—57.
163. FOWLER P. D., HOTHERSALL T. E., CROOK P. R. — Fenbufen (Lederfan). Plasma and synovial concentrations of parent substance and its major metabolits. XV—ILAR/1981, 1 014.
164. FRICKE R., LEMON W., OENKE H. P. şi colab. — Chemically synoviectomy by sodium salts of fatty acids in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 204.
165. FRICKE R., TAGAHAWINEJEAD M. — Chemically synoviorthesis by Varicocid and the treatment of the unavoidable secondary reaction. XI—ECR/2, F 244.
166. FROST A., CAUMON J. P., BOITEAU H. L. şi colab. — Ostéose fluorée liée à l'acide niflumique; analyse de 7 cas, XV—ILAR/1981, 1 034.
167. * * * — Future trends in the differentiale use of NSAID,. A satellite symposium to XI-th European Congress of Rheumatology, Athens, 1987.
168. GALLUS J., CRANE K., SAGER D. şi colab. — Penicillamine therapy in RA. Relationship between penicillamine toxicity and previous gold toxicity, XV—ILAR/1981, 118.
169. GANDINI R., GUNIETTI N., SCAPELLATO L. şi colab — Effects of ketoprofen on blood, clotting time and platelet agregation in man. XV—ILAR/1981, 1022.
170. GHERGULESCU N. — Tratamentul local intraarticular. Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1982.
171. GHOZLAN R., DUPUIS M., SCHWAK A. şi colab. — Le traitement de la polyarthrite rhumatoide par la sulphasalazine. Revue du Rhumatisme, 1988, 55, 3, 164.
172. GLORIOSO S., AGROSTI F., MAGGIA R. şi colab. — La terapia dell'artrite psoriazica con methotrexate. V—CLR/1982, 122.
173. GOLDING J. R., HICKLING P., MARTIN M. F. R. — Penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis; a review of 7 years experience with 511 patients. XV—ILAR/1981, 103.

174. GOLDLUST B., CURRAN N., EKHOLIN B. și colab. — Comparison of salsalate versus aspirin in rheumatoid arthritis. XI/ECR/2, P 406.
175. GOLDSTEIN I. M. — Prostaglandins and inflammation. Eular Bulletin 1983, XII, 1, 18—21.
176. GOMEZ G., ESCOLA A., ALEGRE C. și colab. — Droxicam — a new nonsteroidal antiinflammatory prodrug. Preliminary results in knee osteoarthrosis treatment. XI—ECR/2, P 149.
177. GOODWIN J. S., CEUPPENS J. L. — Effect of nonsteroidal antiinflamatory drugs on immune function. Seminaris in Arthritis and Rheumatism, 1983, XIII, suppl. 1, pp. 134—143.
178. GOSPE S. R., SPENCER E. M. — Diminution des effets secondaires sévers par une administration individualisée de sels d'or dans la polyarthrite rhumatoïde. XV—ILAR/1981, 167.
179. GRABER J., SINGER P., GRUBER J. — Indomethacin-topical use in the treatment of patient with acute rheumatic disease of upper limbs. A double blind placebo controlled study including thermographie. XV—ILAR/1981, 1088.
180. GRANDAL H., TORP U., MOLLER-MADSEN B. și colab. — The course of seropozitive rheumatoid arthritis during long term crysotherapy, 3—15 years, X—ECR/1983, 639.
181. GRATWICK G. — Progressive systemic sclerosis. In 199, pp. 177—176.
182. GREEN F. A., COSTELLA I. B. — Factors affecting free salicylate level. XV—ILAR/1981, 1016.
183. GUÈGUEN Y., BARD M. — Comprendre et reconnaîtré l'ostéoporose, Editions Sandoz, 1987.
184. GUENTERT T. V., HEINTZ R. C., JOLY R. — Overview in the pharmacokinetics of Tenoxicam, Europ. J. of Rheumat. and Inflamm., 1987, 9, 2, 15—25.
185. GUÉRIN C. — Les accidents pulmonaires des sels de l'or. L'Actualité Rhumatologique, 1982, pp. 252—267.
186. HAATAJA M., GRÖNROOS, M. HONKONEN, F. și colab. — Serum, uterine and fetale salicylate concentrations, XV—ILAR/1981, 1018.
186a. HAADAD A., D'ANGELJAN G., DEBEYRE N. și colab. — Essais de nouveaux traitements de fond des rhumatismes inflammatoires. L'Actualité Rhumatologique, 1982, pp. 293—300.
187. HADINKA L. — Levamisole and D-penicillamine treatment improves the impaired cell mediated immunity in rheumatoid arthritis patients. X—ECT/1983, 665.
188. HAFSTRÖM I. — Actions of gold salts and penicillamine on neutrophile function and leucotriens with special reference to auranofin. XI—ECR/1, 92—95.
189. HAHN K., KASTNER P., UHLIG R. și colab. — Partial therapeutical plasmapheresis in patients with rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 693.
190. HALL C. L., HARRISON P. R., McKENZIE J. C. și colab. — The natural history of gold nephrotoxicity; a long term study of 21 patients. XI—ECR/2, F 280.
191. HALL N. D., ALEXANDER G. J. M., BLAKE D. R. și colab. — Factors affecting the distribution of D-penicilamine in patients with rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 123.
192. HALPERN L. M. — Physiology and biochemistry of pain. In 4, pp. 13—19.
193. HALTER F. — Mechanisms of gastrointestinal toxicity of BSAID. In 167, p. 1.
194. HANDWERKER H. D. — Percutaneous analgezia, from the pain physiology point of vue. XI—ECR/1, 350—352.
195. HANKE P. — Chrysotherapy and liver findings. X—ECR/1983, 648.
196. HARRISON A. S., ROTHSCHILD B. M., KAPLAN G. A. — Gold hepatotoxicity in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 170.
197. HARRISON W. B., VAN GRAFFEENRIED B. — Cyclosporine in autoimmune disease, five years of experience. XI—ECR/1, 312—317.

198. HART F. D. — Nonsteroidal antiinflammatory drug in the elderly. In 366, pp. 57—61.
199. HART F. D. (editor) — Drug treatment of the rheumatic diseases, Second edition, Addis Press, 1982.
200. HART F. D., KLINENBERG J. R. (guest editors) — Choosing NSAID therapy; an international reappraisal, Addis Press, 1985.
201. HART F. D., HUSKISSON E. C. — General principles. In 199, pp. 1—6.
202. HART F. D. — Analgezic drugs. In 199, pp. 83—91.
203. HART F. D. — Choosing and prescribing NSAIDs. In 200, pp. 104—120.
204. HART F. D. — Systemic corticosteroids and corticotrophin. In 199, pp. 92—102.
205. HART F. D. — Gout-treatment of acute attack. In 199, 131—138.
205a. HART F. D., HUSKISSON E. C., ANSELL B. M. — Nonsteroidal antiinflammatory analgesics. In 199, pp. 7—60.
206. HARTH M., KEOWN P., ORANGE J. și colab. — The effect of gold salts and D-penicillamine on monocyte activation in rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 178.
207. HARY S., HERBAUX A., HOUVENAGEL E. și colab. — Association sels d'or-cloroquine dans la polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 1988, 55, 3, 168.
208. HAUZEUR J. PH., APPLEBOOM TH. — Étude en double inssu du OM 8980 versus placebo dans l'arthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme, 1988, 55, 3, 161.
209. HAYASHI T., UMEHORA S. — The preventive and curative tests of gastro-intestinal disturbances by L-glutamine in patients with rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 1031.
210. HELGETVEIT K., THOEN J., FORRE O. și colab. — Studies on effect of Piroxicam treatment on lymphocyte subpopulations and immune reactions in the peripheral blood and on clinical parameters in patients with RA. X—ECR/1983, 600.
211. HEYNEN G., PLOMTEUX G., FRANCHIMONT F. și colab. — Diphosphonates and rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 134.
212. HEYNEN G. — Toleration and safety of piroxicam, Europ. J. of Rheumat. and Inflamm., 1987, 8, 1, 86—93.
213. HILL W. — Thrombocytopenia is a common complication of D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. XV—ILAR/1981, 123.
214. HOTHERSALL T. E., CROOK P. R., FOWLER P. D. — Diclofenac sodium and thyroid function tests. XV—ILAR/1981, 407.
215. HOULT J. R. S. — Pharmacological and biochemical actions of sulphasalazine. Drugs 1986, 32, suppl. 1, 18—26.
216. HUANG S. H., SINGH R., DE COTTEAU W. E. — The effects of gold salts in the in vitro antibody production by peripheral blood mononuclear cells. XV—ILAR/1981, 180.
217. HUGHES G. R. V. — Individual variations in therapeutic responses in nonsteroidal antiinflmmatory drugs. In 366, pp. 51—55.
218. HUSKINSSON E. C. — Médicaments récents et maladies rhumatismales, Eular Bulletin 1980, IX, 4, 112—114.
219. HUSKINSSON E. C. — Intraarticular and soft tissue injection. In 199, pp. 104—109.
220. HUSKINSSON E. C. — Drugs which apparently affect the rheumatoid process. In 199, 69—82.
221. HUSKINSSON E. C. — Milestones in antiinflammatory therapy, Europ. J. of Rheumat. and Inflamm., 1987, 8, 7, pp. 3—5.
222. HUSNAN F. — Interactions entre les glucocorticoïdiens et les glucocorticoïdes. Eular Bulletin 1981, X, 2, 36—37.
223. INMAM W. H. W. — Non-steroidal antiinflammatory drugs; assessment of risks, Europ. J. of Rheumat. and Inflamm., 1987, 8, I, 18—23.

224. International Symposium on Osteoporosis, London, 7—8 June, 1982.
225. ISENBERG D. A., SMITH M. L., MOROW J. W. și colab. — High dose steroid therapy in the treatment of SLE. XV—ILAR/1981, 485.
226. IVANOVA M. M., NASSONOVA V. A., SOLOVIEV S. K. și colab. — The influence of cytotoxic drugs on clinical and laboratory indices in lupus nephritis (long term effects). XV—ILAR/1981, 484.
227. IVANOVA M. M., SULOVIEVA S. R., SPERANSKI A. I. și colab. — Long term results of pulse therapy in lupus nephritis. XI—ECR/1983, 628.
228. IWATE H., NAGAYA I., MATSUI N. și colab. — Investigation of long term administration of acemetacin in rheumatoid arthritis. XI—ECR/2, F 147.
229. JACOBI H. — Pharmacology of an antiinflammatory agent for percutaneous application. In 111, pp. 55—61.
230. JAFFÉ I. A. — La D-penicillamine. Eular Bulletin 1980, IX, 4, 109—111.
231. JAJIC J. — Intravenous methylprednisolon pulse therapy in severe ankylosing, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. X—ECR/1983, 630.
232. JANSEN M., LEUWEN M. H. VAN, DIJKMANS B. A. C. și colab. — A double blind parallel group comparative study of Lonazolac calcium and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. XI—ECR/2, P 160.
233. JOHN U. — Azapropazone and the problem of damage to cartilage by NSA. Rheuma-Forum 1987, special issue 2, 19—33.
234. JONES R. W., SEDMAN E., NOTARIANI J. — The pharmacocinetics of acemetacin following single dosage to elderly volunteers. XI—ECR/2, P 407.
235. JOOS R., VEYȘ E. M., MIELANTS H. și colab. — Sulphasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis with late pauciarticular onset. XI—ECR/2, P 453.
236. JOWSEY J. — Evaluation microradiographique de la structure de l'os. Triangle 1973, 12, 3, 93—102.
237. JUNG A. — Comparaison entre l'Etidronate (EHDP) et le Clordronate (Cl_2MDP) dans le traitement des hypercalcémies. XV—ILAR/1981, 1 308.
238. JUSENAITE J., GUOBYS H. — Dependence of the efficacy and adverse reactions of non-steroidal antiinflammatory drugs upon the disease duration, sex and age in rheumatoid arthritis. X—ECR/1983, 615.
239. KAHLBEN D. A. — Biochemically induced osteoarthrosis in the chicken and rat. In 322, pp. 48—68.
240. KAHLBEN D. A. — Differencias en acunto a la accion de diversos antiinflamatores no esteroides (AINE) sobre la arthrosis experimental. VII—RCL/1986, pp. 146—154.
241. KAHN M. F. — SLE. Immunosupression and the risk of malignancy. XV—ILAR/1981, 1282.
242. KAIK B., BROLL H. — Nabumetone — a new nonsteroidal antirheumatic drug in the treatment of ostheoartrosis. X—ECR/1983, 575.
243. KANIS J. A., PATERSON A., BEARD D. J. și colab. — The use of Cl_2MDP in the treatment of increased bone resorbtion in man. XV—ILAR/1981, 1307.
244. KANTOR TH. G. — Mechanism of action of peripherically acting analgesics. In 27, pp. 1—22.
245. KANTOR TH. G. — Absorbtion, action and excretion of antiinflammatory drugs. Eular Bulletin 1983, XIII, 1, 22—23.
246. KANTOR TH. G. — Pharmacology of pain control with nonsteroidal antiinflammatory drugs. In 4, pp. 20—27.

247. KAPLAN S. R., GOLDBERG R. L., LeDUC E. şi colab. — A mechanism of action for gold sodium thiomalate in diseases characterized by a proliferative sinovitis ; anti-proliferative and biochemically effects on protein and collagen synthesis in cultured synovial cells. XV—ILAR/1981, 184.
248. KÄSTNER P., HAHN K., UHLIG G. şi colab. — Partial therapeutical plasmapheresis in patients with systemic lupus erythematosus. X—ECR/1983, 695.
249. KATYRINA I. M., ANDROSOVA S. D. — The prognosis of adverse renal effects of nonsteroidal antiinflamatory drugs. X—ECR/1983, 623.
250. KAWAKOS H. A. — An assessement of efficacy and tolerability of Voltaren 100 suppositors in rheumatic diseases. X—ECR/1983, 596.
251. KELLERER G., SHATTENKIRCHNER M. — Results of a crossover study with acemetacin and diclofenac sodium in patients with ankylosing spondylitis. X—ECR/1983, 576.
252. KLEPIKOV P. V., NICKISHOVA T. A., KATYRINA I. M. — Pulse glucocorticoid therapy in lupus nephritis. X—ECR/1983, 629.
253. KLINENBERG J. R. — Treatment of rheumatic diseases. The doctor's dilemma. In 200, pp. 1—13.
254. KÖHLER G. — Tissue ditribution of nonsteroidal antiinflammatory drugs. In 366, pp. 31—37.
255. KOO E., GATAI K., TANKA D. şi colab. — Changes of lysosomal and mytocondrial enzyme activities in synovial fluids ; in vivo and in vitro effect of Tauredon. XV—ILAR/1981, 636.
256. KOSAKA S. — Clinical effect in rheumatoid arthritis, blood level, and influence on immune complex of CCA, a new immunomodulator. XV—ILAR/1981, 1440.
257. KOTZUI B. L., STROBER S., CALIN A. şi colab. — The treatment of intractable rheumatoid arhritis with total lypmphoid irradiation. XV—ILAR/1981, 133.
258. KRIKUNOV V. P., ANDERSON A. A., SCHILDKIN V. D. — The use of acethylation reaction with the help of sulfodimesin in patients with rheumatoid arthritis for correction of D-penicillamine doses. XV—ILAR/1981, 122.
259. KRZANOWSKI M. — Differences in the course of rheumatoid arthritis between women smokers and nonsmokers. Is a cigarette smoker a „new" immunoregulant ? XV—ILAR/1981, 1395.
260. KUEHL Jr., F. A., HUMES J. L., WINTER C. A. — Biochemical aspects of Diflunisal action. In 27, pp. 35—49.
261. KUMEGAI K., KURANE I., KAWAKAMI K. şi colab. — CCA — a new anti-RA agent — its immunomodullatory effect. X—ECR/1983, 670.
262. KUROWSKI M., FENNER M. — Pharmacokinetics of biphenylacetate following oral administration of its prodrug Fenbufen. X—ECR/1983, 611.
263. KÜSTER R. M., NEUMANN-KISSEL I., PIER W. — Chemically synoviorthesis with Varicocid in juvenile chronic arthritis. XI—ECR/2, P 603.
264. KUTEJ P., VACHTENHEIM J., SECHSENOVA M. şi colab. — Repanidal in the long treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthrosis. XI—ECR/1, P 404.
265. LALOS J., TSACHALOS P., SCHIZAS N. şi colab. — Fatal cholestatic hepatitis after D-penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. (cas report). XV—ILAR/1981, 120.
266. LALUMERA M., CALABRIA A. A., PUCCI G. şi colab. — In vitro effects of antirheumatic drugs on polymorphonuclear functions. X—ECR/1983, 1 234.
267. LAMPRECHT S. T., FINKELSTEIN A. E., WALZ D. I. şi colab. — Inhibition of PGE_1, stimulation of cyclic AMP formation by auranofin. XV—ILAR, 1981, 1 392.



ERATĂ

Pag.	*Rîndul*	*În loc de :*	*Se va citi :*
82	20 de jos	la care se administrează	tolerează bine medicamentul (212). La mai puțin de 12% din bolnavii
103	1 de jos	transpirație	transcripție
113	11 de sus	prednison	prednisolon
122	1 de jos	organisme	organite
125	14 de jos	400—700 gr%	400—700 μg%
133	1 de sus	1 g/ml	1 μg/ml
144	7 de jos	PR	FR
149	12 de sus	disociere	asociere